

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

КЛІТИННІ РЕАКЦІЇ ДІЛЯНКИ ПОШКОДЖЕНОЇ ШКІРИ І ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ В РІЗНІ СТАДІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «КРІОХОР»

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

Харківський державний медичний університет

**Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава*

На моделі опікової хвороби у щурів показано, що введення препарату «Кріохор» при опіку позитивно позначається на клітинній динаміці ділянки пошкодженої шкіри і периферичної крові. При опіку на тлі застосування кріохору загальна кількість лейкоцитів, сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів в крові була меншою, ніж при звичайному розвитку експериментальної опікової хвороби. Найбільш позитивну дію кріохор виявляє на початкових етапах опіку, що вказує на можливість його використання з самого початку опікової хвороби.

Ключові слова: експериментальна опікова хвороба, препарат «Кріохор», репарація клітин і тканин.

В умовах життя сучасних міст із багатомільйонною кількістю мешканців, наявністю промислових підприємств і транспорту, технічною урбанізацією житлових комплексів збільшується кількість опіків серед тяжких видів побутових і промислових травм [1]. Останнім часом, завдяки сучасним методам лікування, структура летальності при опіковій хворобі змінилась: значно знизилась частота смертельних випадків у період опікового шоку, але збільшилась у стадії токсемії і септикотоксемії [2].

Створення нових препаратів для лікування опіків є актуальною проблемою. Речовини, що входять до складу препаратів, мають впливати на основні ланки патогенезу опікової хвороби: зменшувати запалення, стимулювати регенерацію [3, 4]. Як показують попередні експериментальні дослідження [5–9], «фетальні» препарати мають виразний стимулюючий вплив на різні органи і системи, що пояснюється наявністю в їхньому складі великої кількості фетальних білків, факторів росту, інтерлейкінів та інших цитокінів.

Дослідженнями останніх років встановлено, що препарати, вилучені із тканин ранніх термінів розвитку людини (8–10 тижнів гестації зародка), мають високий вміст стов-

бурових клітин і біологічно активних речовин, у тому числі і антиокислювальних, які при введенні в організм стимулюють процеси репарації та відновлення клітин і тканин. Тому одним із ефективних напрямків застосування таких препаратів є їх використання при лікуванні опіків.

Метою даної роботи було дослідження лейкоцитарної реакції крові та клітинних реакцій пошкодженої шкіри в різні стадії опікової хвороби при застосуванні препарату «Кріохор».

Матеріал і методи. Експерименти виконані на 286 щурах-самцях лінії Вістар масою 200–220 г. Опікову хворобу моделювали за методом [10]. Гістологічне дослідження пошкодженої шкіри свідчило про утворення опіку IIIA–B ступеня, який згідно з сучасними уявленнями є стандартною моделлю розвитку опікової хвороби в експерименті [2]. Щурів декапітували під легким ефірним наркозом через 1, 6, 12 год та 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28 днів, що, за сучасними уявленнями [2], відповідає стадіям шоку, ранньої і пізньої токсемії та септикотоксемії. Контролем були інтактні щури. Загальну кількість лейкоцитів у крові і лейкоцитарну формулу підраховували за стандартними методами

[11]. Зрізи шкіри опікового вогнища забарвлювали гематоксиліном та еозином за загальноприйнятною методикою та ван Гізон, і при збільшенні 900 визначали відносний вміст нейтрофілів, моноцитів-макрофагів, незрілих і зрілих фібробластів, фіброцитів [12]. Препарат «Кріохор» вводили внутрішньом'язово в дозі 1,0 мл [8, 9].

Результати та їх обговорення. Найвищий пік загальної кількості лейкоцитів при опіку досягає максимуму вже в 1-шу добу після травми, що відповідає стадії опікового шоку. Надалі відбувається спад цієї первинної хвилі до 3-ї доби. Вторинна хвиля по-

чинається на 7-му добу після опіку і триває до 28-ї доби (рис. 1). Піки збільшення кількості сегменто- та паличкоядерних нейтрофілів спостерігали через 12 год після опіку (рис. 2). Еозинофіли з крові в початкові терміни експериментальної опікової хвороби (ЕОХ) зникали і знову з'являлися починаючи з 3-ї доби (рис. 3, а). Моноцити досягали максимуму на 14-ту добу, в стадію пізньої токсемії; їхня кількість була більшою за контроль в 36,5 раза (рис. 3, б). Лімфоцити мали як пік збільшення (на 1-шу добу в 1,8 раза більший, ніж у контролі), так і пік зменшення (в 2,42 раза на 3-тю добу), рис. 3, в.

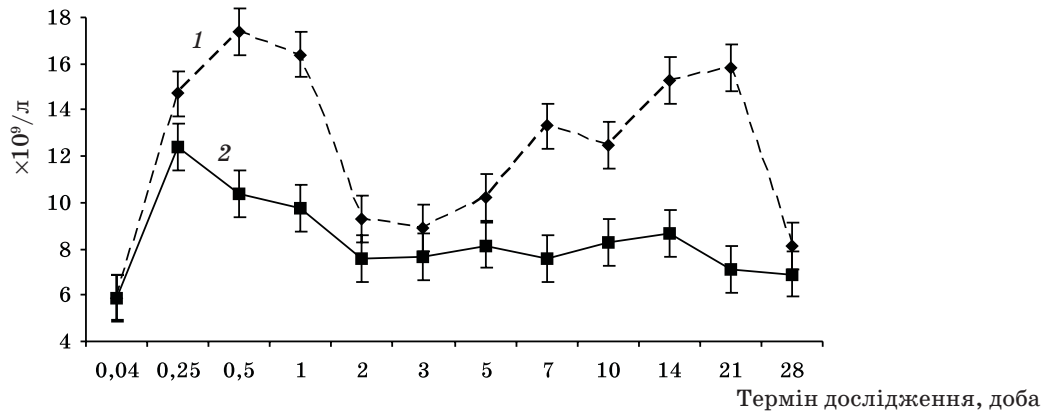


Рис. 1. Загальна кількість лейкоцитів в крові щурів при звичайному розвитку експериментальної опікової хвороби (1) та на тлі застосування препарату «Кріохор» (2)

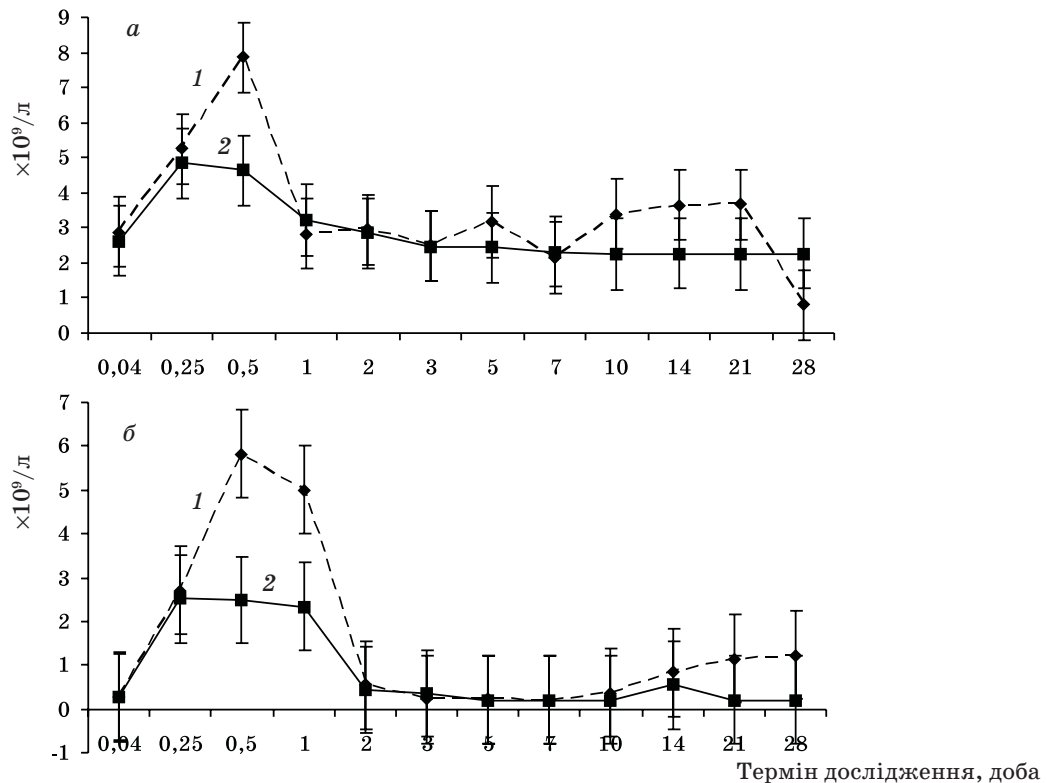


Рис. 2. Кількість сегментоядерних (а) та паличкоядерних (б) нейтрофілів в крові щурів при звичайному розвитку експериментальної опікової хвороби (1) та на тлі застосування препарату «Кріохор» (2)

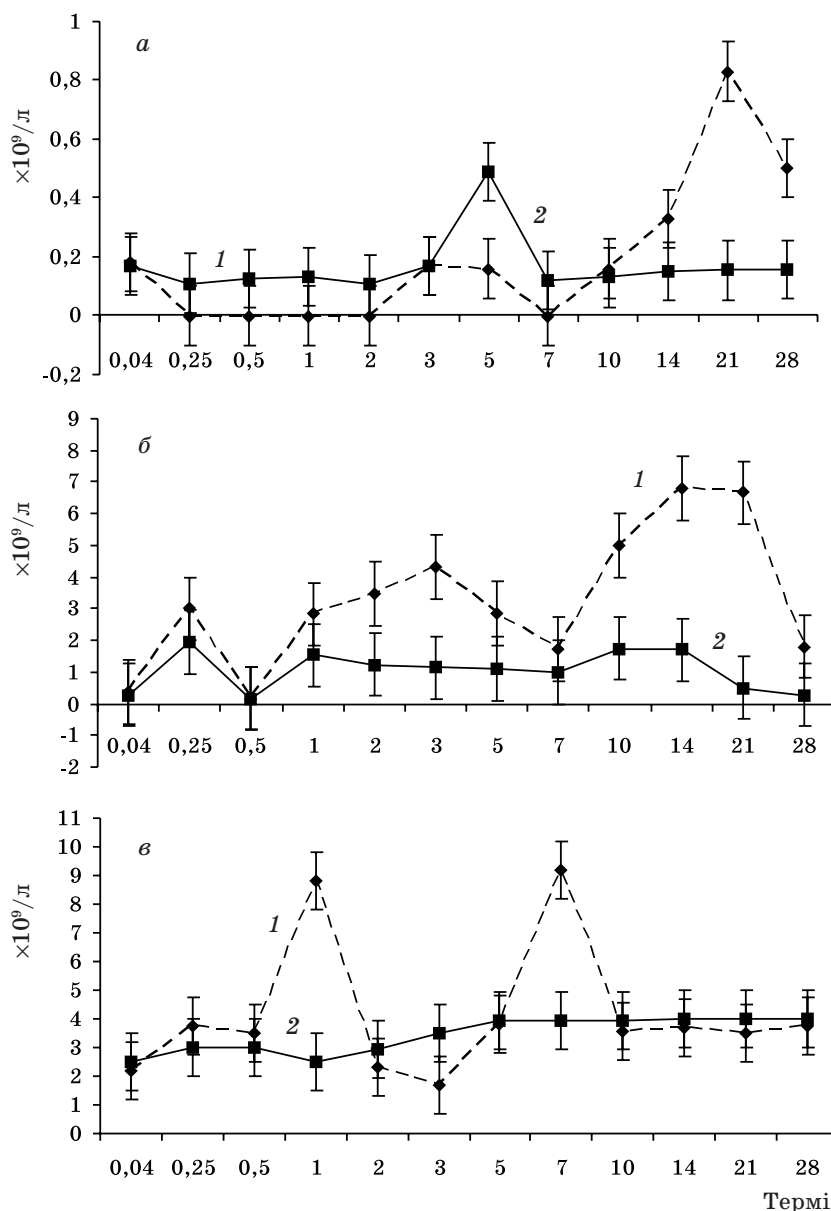


Рис. 3. Кількість еозинофілів (а), моноцитів (б) і лімфоцитів (в) в крові щурів при звичайному розвитку експериментальної опікової хвороби (1) та на тлі застосування препарату «Кріохор» (2)

Введення кріохору здоровим тваринам суттєво не змінювало загальну кількість лейкоцитів крові, за виключенням 1, 6 та 12-ї годин, коли їх кількість була вірогідно нижчою за контроль (табл. 1).

При опіку на тлі застосування кріохору загальна кількість лейкоцитів в крові була меншою, ніж при звичайному розвитку ЕОХ, і на 28-му добу не відрізнялася від контролю. Вміст сегментоядерних нейтрофілів був меншим на 12-ту годину і на 10-ту добу майже повертався до контрольних величин. Кількість паличкоядерних нейтрофілів була меншою на 12-ту годину і на 1, 21 та 28-му добу. Еозинофіли були присутні в крові в усі стадії

опікової хвороби. Число моноцитів було меншим майже в усі терміни. Кількість лімфоцитів майже весь час була нижчою за контроль і лише на 21-шу добу практично досягла контрольних значень.

Введення кріохору здоровим експериментальним тваринам супроводжувалося вірогідним збільшенням кількості макрофагів через 12 годин та з 1-ї по 21-шу добу включно. Застосування кріохору також підвищувало кількість незрілих фібробластів через 12 годин і на 1, 2 та 14-ту добу. Число фіброцитів зменшувалося на 12-ту годину, 1, 2 і 5-ту добу. На кількість нейтрофілів та зрілих фібробластів введення кріохору не впливало (табл. 2).

Таблиця 1. Показники крові здорових щурів при введенні препарату «Кріохор», ($M \pm m$) $\times 10^9$ /л

Термін дослідження, доба	Загальна кількість лейкоцитів	Нейтрофіли		Еозинофіли	Моноцити	Лімфоцити
		сегментоядерні	паличкоядерні			
Контроль	6,95±0,42	2,27±0,14	0,229±0,024	0,135±0,0173	0,186±0,023	4,12±0,55
0,04	5,03±0,60*	2,13±0,27	0,123±0,050*	0,160±0,025	0,121±0,016 [#]	2,50±0,14*
0,25	5,35±0,20*	2,17±0,34	0,183±0,016*	0,200±0,024 [#]	0,130±0,025	2,67±0,25*
0,5	9,89±0,70*	2,31±0,16	0,317±0,016 [^]	0,133±0,031	0,400±0,037 [#]	6,73±0,25 [#]
1	5,74±0,50	2,13±0,37	0,133±0,024*	0,110±0,016	0,170±0,016	3,20±0,24
2	6,56±0,60	2,40±0,37	0,117±0,016 [^]	0,170±0,016	0,150±0,019	3,73±0,37
3	6,47±0,57	2,03±0,27	0,200±0,019	0,130±0,019	0,150±0,019	3,96±0,24
5	6,28±0,51	2,18±0,23	0,218±0,013	0,150±0,028	0,140±0,028	3,71±0,26
7	6,36±0,70	2,20±0,17	0,210±0,028	0,140±0,019	0,130±0,025	3,68±0,29
10	6,71±0,59	2,22±0,27	0,250±0,056	0,125±0,012	0,135±0,0028	3,98±0,26
14	6,77±0,69	2,27±0,15	0,250±0,028	0,130±0,013	0,136±0,024	3,99±0,24
21	6,68±0,55	2,18±0,06	0,230±0,027	0,125±0,015	0,140±0,024*	4,01±0,84
28	6,78±0,60	2,26±0,15	0,230±0,056	0,120±0,025	0,186±0,023	4,01±0,83

Примітка. Тут і в табл. 2. Вірогідність порівняно з контролем: * $p < 0,05$; [#] $p < 0,01$; [^] $p < 0,001$.

Таблиця 2. Клітинний склад шкіри у здорових щурів при введенні препарату «Кріохор», ($M \pm m$) %

Термін дослідження, доба	Нейтрофіли	Макрофаги	Фібробласти		
			незрілі	зрілі	фіброцити
Контроль	0,50±0,11	20,03±2,00	1,91±0,21	25,73±2,43	51,83±2,92
0,04	0,48±0,10	19,10±1,92	2,00±0,20	26,03±2,51	52,39±3,89
0,25	0,41±0,19	23,03±2,00	2,20±0,25	25,51±2,60	48,85±3,83
0,5	0,45±0,40*	31,50±3,50 [#]	3,35±2,75	25,51±1,55	39,19±2,93 [#]
1	0,50±0,25	33,15±3,15 [#]	2,45±0,45	24,50±2,25	39,40±4,00*
2	0,60±0,50	35,50±1,70	2,60±0,61	22,00±2,22	39,30±3,90
3	0,49±0,19	30,05±3,03 [#]	1,90±0,12	25,00±0,21	42,56±0,32
5	0,52±0,23	37,07±4,00 [#]	2,00±0,12	25,31±2,03	35,10±2,54 [#]
7	0,49±0,24	31,60±3,00 [#]	2,10±0,28	25,20±1,63	40,61±3,94
10	0,25±0,15	30,05±2,55 [^]	2,21±0,17	25,00±0,16	42,49±0,33
14	0,45±0,36	30,00±2,75 [#]	2,25±0,19	24,67±2,14	42,63±0,32
21	0,50±0,26	27,07±0,18 [^]	2,03±0,20	24,95±2,33	45,45±0,35
28	0,50±0,29	21,07±0,12	2,00±0,19	25,00±2,00	51,43±0,50

В ділянці пошкодженої шкіри в стадію опікового шоку, на 6-ту та 12-ту годину, переважали нейтрофіли, які очищали рану від продуктів розпаду тканин. Вони становили 30 % загальної кількості клітин (рис. 4, а). На початку проліферативної стадії, на 5-ту добу, внаслідок розпаду нейтрофілів їх кількість значно зменшилась (3,72 %), а на 10-ту добу їх було 2 % від загальної кількості клітинних елементів. Кількість макрофагів зроста-

ла на 3-тю і особливо на 5-ту добу (рис. 4, б). Основна функція на даному етапі процесу полягає в очищенні рани від фібрину, деградованих нейтрофільних лейкоцитів і утворенні фібробластичного фактора, який стимулює проліферацію. З дозріванням грануляційної тканини, появою колагенових структур кількість макрофагів зменшилась з 42,44 % (5-та доба) до 37,9 % (10-та доба), рис. 4, б. Кількість зрілих фібробластів на 3-тю добу

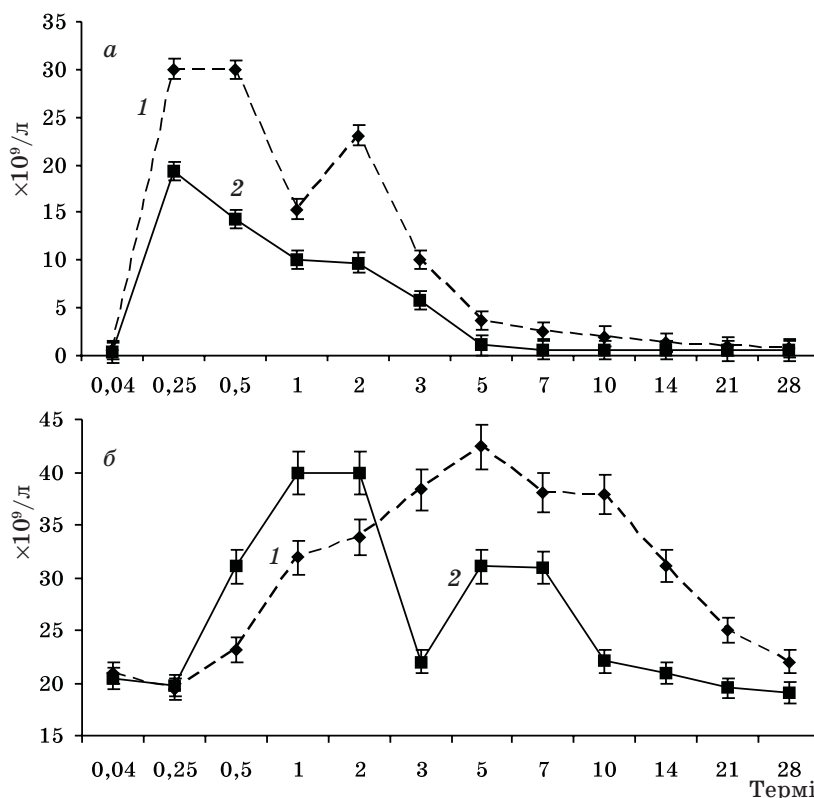


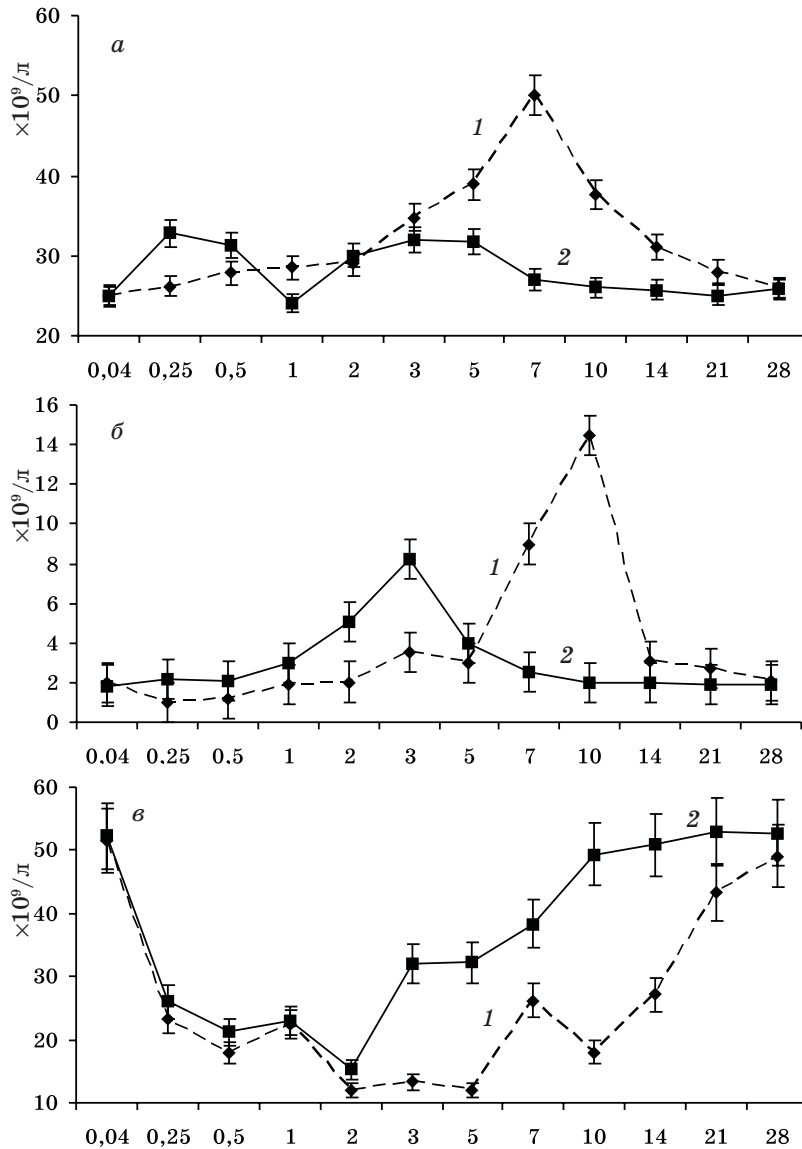
Рис. 4. Кількість нейтрофілів (а) та макрофагів (б) в шкірі щурів при звичайному розвитку експериментальної опікової хвороби (1) та на тлі застосування препарату «Кріохор» (2)

становила 34,73 % (рис. 5, а). На 5-ту добу їх кількість збільшилась до 38,88 %, а на 7-му добу – до 50 %.

Співвідношення клітинних елементів грануляційної тканини у тварин, яким вводили кріохор, значно відрізнялось від такого при звичайному перебігу ЕОХ. Найбільш виражена макрофагальна реакція при лікуванні кріохором спостерігалась на 1-шу добу експерименту, а в контролі – тільки на 5-ту (див. рис. 4, б). Внаслідок прискореного утворення та дозрівання грануляційної тканини під впливом досліджуваного препарату максимальна кількість незрілих фіброblastів спостерігалась вже на 3-тю добу замість 10-ї при природному перебігу ЕОХ, при цьому кількість незрілих фіброblastів майже поверталась до вихідного рівня на 10-ту добу (рис. 5, б). Максимальна кількість зрілих фіброblastів при лікуванні кріохором зафіксована на 6-ту годину (рис. 5, а), потім вона поступово зменшувалась внаслідок інтенсифікації синтезу колагену. Кількість фіброцитів при введенні кріохору помітно збільшувалась на 6-ту годину та 2, 3, 5 і 7-му добу, а на 10-ту добу відновлювалась сильніше, майже до контрольних величин (рис. 5, в). Переважання фіброblastів над іншими клітинами свідчить про завершення ексудативної фази опікового запалення і посилення проліферації клітин

сполучної тканини, репарації. Відомо [13], що фіброblastи впливають на загоєння ран і епітелізацію внаслідок здатності продукувати колагени I і III типів, фібрoneктин, тенасцин, а також ламінін, хондроїтин-4-сульфат, які приймають участь у загоєнні ран. Фіброblastи приймають участь у синтезі глікозаміногліканів (ГАГ), еластину та інших білків [14]. Коли вогнище повністю звільнюється від некротизованих тканин, запальні явища зменшуються, кількість фіброblastичних елементів збільшується [15].

Отже, застосування кріохору у щурів з ЕОХ приводить до пригнічення нейтрофільної і стимуляції макрофагально-фіброblastичної реакції у вогнищі опікового запалення: менш значна нейтрофільна реакція завершується раніше, фіброblastична реакція характеризується швидшим поверненням до вихідного рівня кількості незрілих, функціонально активніших фіброblastів, яка випереджає відновлення кількості фіброцитів, більш швидким розвитком грануляційної тканини. Після введення кріохору спостерігалась більш рання поява і переважання в рані макрофагів і фіброblastів, що свідчить про розвиток процесів регенерації в рані. У контрольній групі в ті ж терміни переважали нейтрофіли, а макрофаги і фіброblastи з'явилися пізніше.



Термін дослідження, доба

Рис. 5. Кількість зрілих (а) та незрілих (б) фіброblastів і фіброцитів (в) в шкірі щурів при звичайному розвитку експериментальної опікової хвороби (1) та на тлі застосування препарату «Кріохор» (2)

Певно, механізм позитивного впливу кріохору на перебіг опікової хвороби можна пояснити наявністю в ньому великої кількості гормонів: прогестерону, естрадіолу, пролактину, хоріонічного гонадотропіну, які мають протизапальну дію. Виражені проти-запальні властивості кріохору доведені авторами [8, 9]. Препарат є ефективним при лікуванні запальних захворювань жіночих статевих органів. Естрогени, що містяться в досліджуваному препараті, здатні збільшувати кількість моноцитів у крові, проліферацію макрофагів та їх функціональну активність [5–9, 16]. Естрадіол гальмує синтез макрофагами макрокортину, що пригнічує вивільнення прозапальних арахідонової

кислоти й ейкозаноїдів. Фіброblastи мають рецептори до естрогенів і під дією гормонів посилюють синтез білків, зокрема колагену – головного білка сполучної тканини.

Усе викладене може бути патогенетичним обґрунтуванням застосування екстракту хоріона для лікування опікової хвороби.

Висновки

1. Кріохор позитивно впливає на клітинну динаміку ділянки пошкодженої шкіри при експериментальній опіковій хворобі: зменшує нейтрофільну інфільтрацію, прискорює початок макрофагальної реакції, сприяє дозріванню в більш ранні терміни фіброblastів.

2. При опіку на тлі застосування кріохору загальна кількість лейкоцитів, сегменто-

паличкоядерних нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів у крові була меншою, ніж при звичайному розвитку експериментальної опікової хвороби.

3. Найбільшу позитивну дію кріохор виявляє на початкових етапах опіку, що вказує на можливість його використання з самого початку опікової хвороби.

Література

1. Клігуненко Є.Н., Біжко І.П., Слісаренко С.В. та ін. Кисневий статус у хворих у гострому періоді опікової хвороби при застосуванні перфторану. Шпитальна хірургія 1999; 4: 34–36.
2. Пасечка Н.В. Морфологія кишки при опіковій хворобі та після корекції ентеросорбентами: Автореф. дис. ...докт. мед. наук. К., 1996. 47 с.
3. Тютка Т.І. Оцінка впливу мазі «Димексером» на процеси загоювання експериментальних ран за цитологічними показниками. Одеськ. мед. журн. 2003; 6(80): 37–39.
4. Безуглая Е.Д., Белов С.Г., Гунько В.Г. и др. Теория и практика местного лечения гнойных ран. Под ред. Б.М. Доценко. К.: Здоров'я, 1995. 384 с.
5. Шепітько В.І., Юрченко Т.М., Клименко М.О. Вплив кріоекстракту плаценти на клітинні реакції вогнища запалення і периферичної крові. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2004; 4, 1(7): 31–37.
6. Шепітько В.І. Морфофункціональний стан структурних елементів тимуса після алотрансплантації плаценти. Укр. мед. альманах 2003; 6, 5: 194–195.
7. Шепітько В.І., Козлова В.П., Юрченко Т.М., Строна В.І. Морфологічні аспекти механізму дії нативних і кріоконсервованих трансплантантів плаценти в експерименті. Трансплантологія 2000; 1, 1: 294–295.
8. Клименко М.О., Субота Н.П., Пітько В.А., Татарко С.В. Порівняльна характеристика проти-запальної дії екстрактів хоріона та плаценти. Фізіол. журн. 2000; 46, 1: 32–36.
9. Клименко М.О., Субота Н.П., Пітько В.А., Татарко С.В. Вплив кріоекстракту хоріона на клітинні реакції вогнища запалення. Фізіол. журн. 1999; 45, 6: 75–80.
10. Довганский А.П. Материалы к патогенезу ожоговой болезни: Автореф. дис. ...докт. мед. наук. Кишинев, 1971. 32 с.
11. Лабораторные методы исследования в клинике. Под ред. проф. В.В. Меншикова. М.: Медицина, 1987: 124–125.
12. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Клеточный состав и экспрессия адгезивных молекул очага под кожного карагенинового асептического воспаления у крыс в динамике. Укр. морфол. альманах 2003; 1, 2: 30–32.
13. Чурилов А.В., Попандопуло А.Г., Попандопуло А.Д. Фетальные культуры фибробластов и их роль в регенерации эпителия после диатермоконизации шейки матки. Вестн. неотл. и восстанов. медицины 2003; 4, 4: 611.
14. Фаллер Д.М., Шилде Д. Молекулярная биология клетки: Руководство для врачей. Пер. с англ. М.: БИНОМ-Пресс, 2003. 272 с.
15. Липшиц Р.У., Цераидис Г.С., Звягинцева Т.В. Реакция тучных клеток в поврежденной коже при экспериментальной ране. Вестн. дерматол. и венерол. 1984; 1: 25–29.
16. Borman G.A., Luster M.I., Dean J.H. The effect of adult exposure to diethylstilbestrol in the mouse on macrophage function and numbers. J. Reticuloendothel. Soc. 1980; 28, 6: 547–560.

КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ УЧАСТКА ПОВРЕЖДЕННОЙ КОЖИ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В РАЗНЫЕ СТАДИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «КРИОХОР» Н.А. Клименко, Н.П. Суббота, Л.Г. Нетюхайло

На модели ожоговой болезни у крыс показано, что введение препарата «Криохор» при ожоге положительно сказывается на клеточной динамике участка поврежденной кожи и периферической крови. При ожоге на фоне применения криохора общее количество лейкоцитов, сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в крови было меньшим, нежели при обычном развитии экспериментальной ожоговой болезни. Наиболее положительное действие препарата проявляется на начальных этапах ожога, что указывает на возможность его использования с самого начала ожоговой болезни.

Ключевые слова: экспериментальная ожоговая болезнь, препарат «Криохор», репарация клеток и тканей.

CELLULAR REACTIONS OF AFFECTED AREAS OF SKIN AND PERIPHERAL BLOOD AT DIFFERENT STAGES OF EXPERIMENTAL BURN DISEASE AFTER APPLICATION OF «CRYOCHOR»

M.O. Klimenko, N.P. Subota, L.G. Netyukhailo

In a model of burn disease in rats it was found that application of «Cryochor» at burns positively effects cellular dynamics of affected areas of skin and peripheral blood. Total number of leukocytes, segmented and band neutrophils in blood was smaller than at usual development of burn disease. Eosinophiles were present in blood at all stages of burn disease. «Cryochor» shows the most positive effect at the initial stages of burn disease. It indicates possibilities of its application from the onset of burn disease.

Key words: experimental burn disease, «Cryochor», cellular reactions.

Поступила 03.01.06

ВЛИЯНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ФЕТАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС IN VITRO и IN VIVO

П.П. Пашинский, Н.П. Суббота

Харьковский национальный педагогический университет им. Г.С. Сковороды

Исследовано действие различных фетальных препаратов на функциональное состояние гепатоцитов крыс в модельных системах *in vitro* (при гипотермическом хранении) и *in vivo* (при отравлении животных CCl_4). Наиболее выраженным гепатопротекторным действием обладает препарат в виде экстракта, полученный из фетальной печени. Эффективность действия криоконсервированных препаратов зависит от сроков гестации и степени дифференцировки тканей, из которых они выделены.

Ключевые слова: фетальные препараты, криоконсервирование, гипотермическое хранение, изолированные гепатоциты, функциональное состояние.

Фетальные препараты являются эффективными биогенными стимуляторами, восстанавливающими метаболизм тканей и клеток при некоторых патологических процессах [1–3]. Это обусловлено тем, что ряд биологических свойств, присущих данным препаратам, например иммунологическая индифферентность, мощное антиоксидантное действие, высокие биосинтетические возможности, позволяют рассматривать их в качестве уникальных биопрепаратов клинического использования [1, 2]. При этом все более широкое применение находят не только отдельные органы или фрагменты тканей, но и выделенные из них клетки, экстракты, гомогенаты, цитозольные или пептидные фракции [3–5].

Целью настоящей работы было сравнительное исследование влияния различных криоконсервированных фетальных препаратов на морфофункциональные свойства гепатоцитов в изолированном виде, а также в составе органа (при отравлении крыс тетрахлорметаном – CCl_4).

Материал и методы. Фетальные криоконсервированные препараты получали, как описано в работах [5, 6]. Были исследованы следующие тканевые экстракты (10 недель гестации): печени (КП), мозговой ткани (КМ), тотальный (ТФП) и хориона (КХ), а также препараты печени (24 недели гестации): гомогенаты, гепатоциты и цитозольные фракции. Модельной системой *in vitro* служила суспензия гепатоцитов крысы (жизнеспособность 90 %), полученная коллагеназным методом. Суспензию хранили на льду при гипотермической температуре (+2÷+4 °С) в течение 0, 24, 48 и 72 ч. Гипотермическое хранение гепатоцитов осуществ-

ляли в средах различного композиционного состава. Таких сред было пять: стандартная сахарозно-солевая среда выделения (СВ) – контроль; СВ+ТФП; СВ+КП; СВ+КМ; СВ+КХ.

Изучение действия препаратов в модельной системе *in vivo* проводили на беспородных крысах-самцах массой 200–220 г. Острое токсическое поражение печени вызывали однократным внутрибрюшинным введением CCl_4 в дозе 0,2 мл/100 г массы тела в виде масляного 50% -ного раствора. Контрольной группе животных вводили аналогичный объем стерильного растительного масла внутрибрюшинно [7]. Забой животных осуществляли через 24, 48 и 72 ч после введения CCl_4 .

Фетальные препараты (экстракты, цитозольные фракции) стандартизировали по объему (1,0 мл), содержанию белка [8] и вводили животным внутрибрюшинно спустя 24 ч после отравления их CCl_4 . В случае проведения экспериментов с использованием «фармакологической подготовки» препараты вводили сразу после отравления животных. Контрольным животным вводили 1,0 мл изотонического раствора NaCl. Гепатоциты вводили внутрибрюшинно в концентрации 2×10^6 жизнеспособных клеток в 1 мл.

Для оценки действия препаратов *in vivo* исследовали следующие показатели:

в печени – интенсивность ПОЛ – содержание малонового диальдегида (МДА) [9] и состояние антиоксидантной системы – активность супероксиддисмутазы (СОД) [10];

в плазме крови – показатели пигментного обмена (уровень билирубина) [11], цитолитический синдром – активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатами-

нотрансферазы (АсАТ) [12] и степень холестаза – активность щелочной фосфатазы (ЩФ) [13].

In vitro жизнеспособность и функциональное состояние гепатоцитов оценивали по исключению клетками 0,6 % витального красителя трипанового синего (ТС) [14], интенсивности процессов биосинтеза белка (включение меченой аминокислоты ¹⁴С-лейцина в суммарные белки) и биоэнергетическим показателям (интенсивность флуоресценции зонда 4-(N-диметил-аминостирил)-1-метилпиридиний – ДСМ) [15].

Результаты и их обсуждение. Морфофункциональные параметры гепатоцитов при гипотермическом хранении представлены в табл. 1. Как следует из данных табл. 1, их жизнеспособность снижалась и спустя 72 ч составляла всего 35 %. Среды, содержащие биодобавки в виде ТФП и КП, обеспечивали уровень сохранности гепатоцитов в пределах 75 и 60 % соответственно. Однако показатели по исключению красителя ТС не позволяли в полной мере выявить различия в структурно-функциональном состоянии клеток. Исходя из этого, мы использовали тест, требующий для выполнения функции клеток согласованной работы ряда систем. Таким тестом является способность клеток синтезировать белок (табл. 1).

Уже через 24 ч включение аминокислоты в контрольной среде снижалось на 21 %, а в средах с добавками ТФП, КХ, КП и КМ – на 14,0; 14,5; 18,0 и 37,0 % соответственно. Через 48 ч хранения суспензии при температуре +2÷+4 °С в средах, содержащих в качестве добавки КХ, ТФП и КП, способность клеток синтезировать белок была на уровне показателей, полученных при 24-часовом хранении в аналогичных условиях. Сравнивая эффективность использованных биодобавок, следует отметить, что при 72-часовом хранении наиболее действенными оказались среда с добавкой КП и среда с добав-

кой ТФП. Включение аминокислот в суммарные белки в среде, содержащей КМ, было практически на уровне показателей контроля во всем временном интервале. Возможность криоконсервированных фетальных препаратов пролонгировать сохранность гепатоцитов при гипотермическом хранении подтверждается также их способностью к накоплению потенциалзависимого зонда ДСМ.

ДСМ – полихроматический потенциалзависимый флуоресцентный краситель. Его свойства позволяют одновременно тестировать состояние плазматической мембраны и клеточных компонентов, а также судить об энергопродуцирующей способности клеток. В присутствии клеток печени интенсивность флуоресценции красителя ДСМ резко возрастает и меняется характер спектра (связывание ДСМ с мембранами приводит к сдвигу положения максимума флуоресценции). Кинетика роста интенсивности флуоресценции красителя при этом отражает процесс проникновения его в клетку (рис. 1).

Полученные результаты свидетельствуют, что максимально высокое содержание

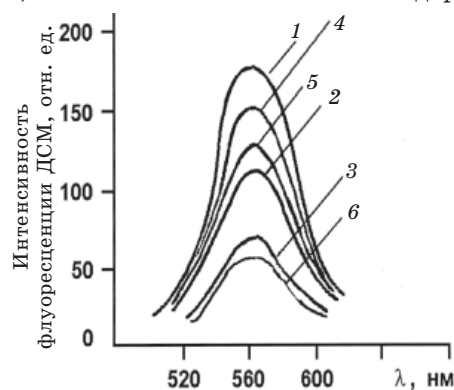


Рис. 1. Спектры флуоресценции ДСМ при гипотермическом (+2÷+4 °С) хранении гепатоцитов: 1 – контроль; 2 – 48 ч в СВ; 3 – 72 ч в СВ; 4 – 72 ч в СВ с биодобавкой КП; 5 – спустя 72 ч в СВ с биодобавкой ТФП; 6 – контроль с разбавителем – 2,4-динитрофенолом

Таблица 1. Динамика включения меченой аминокислоты ¹⁴С-лейцина в суммарные белки (А) и жизнеспособности (ЖС) гепатоцитов (В) при гипотермическом хранении в различных средах (n=7)

Среда хранения	А, имп/мин, ЖС _{кл} при времени хранения, ч				В, %, при времени хранения, ч			
	0	24	48	72	0	24	48	72
СВ	48 068±2000	38 090±1600	24 037±1600	18 500±1600	90±8	80±7	65±7	35±5
СВ+ТФП	48 430±2200	40 504±1800	39 230±1300	26 184±1450	92±9	74±7	75±8	75±6
СВ + КП	48 500±2100	39 600±1800	39 500±1840	25 600±1500	94±7	75±7	75±5	60±5
СВ + КМ	48 100±2100	32 300±1500	28 000±1660	18 000±1400	90±9	70±5	65±8	50±5
СВ + КХ	48 070±2150	40 070±1680	40 420±1400	22 270±1600	88±8	75±8	75±8	55±5

Примечание. p<0,05; различия достоверны по сравнению с 0 ч и контрольной средой.

ДСМ в гепатоцитах было в среде, которая содержит добавки в виде КП и ТФП.

Таким образом, при апробированных условиях гипотермического хранения гепатоцитов криоконсервированные фетальные препараты в виде экстрактов позволяют пролонгировать их функциональную сохранность до 72 ч. Наиболее эффективной оказалась композиционная среда, содержащая биодобавку в виде КП: достигнуты максимально высокие результаты по исключению красителя ТС, способность включать меченую аминокислоту и накапливать потенциалзависимый зонд ДСМ.

Анализ биохимических показателей, характеризующих печеночный метаболизм у крыс при острых токсических поражениях печени в модельной системе *in vivo*, свидетельствует, что при отравлении животных наблюдается увеличение в плазме крови активности ферментов АлАТ и АсАТ (показатели цитолиза), ЩФ (глубина холестаза), концентрации билирубина (показатель накопления продуктов обмена пигментов), а также снижение антиоксидантной активности (активности СОД) и увеличение интенсивности процессов ПОЛ (концентрации МДА), что свидетельствует о глубоких изменениях структуры и функции гепатоцитов (табл. 2, рис. 2).

Эффективность препаратов разного уровня биологической организации, выделенных из тканей более поздних сроков развития, возрастала в следующей последовательности: гомогенат – гепатоциты – цитозольная фракция. Введение животным с острым токсическим воспалением препаратов из тканей

более ранних сроков гестации оказалось еще эффективнее.

КП и ТФП стимулировали активность СОД так же, как и препараты из печени более поздних сроков, однако в большей мере угнетали продукцию МДА. Введение криоконсервированного экстракта ТФП позволяло снизить содержание билирубина в крови животных в 1,6 раза. При этом активность ЩФ была на 12 % ниже, чем в лучшем варианте, включающем введение цитозольной фракции печени более позднего срока гестации.

Была проверена возможность ускорения восстановительных процессов в пораженной печени путем использования «фармакологической подготовки» крыс. В данной серии экспериментов фетальные препараты вводи-

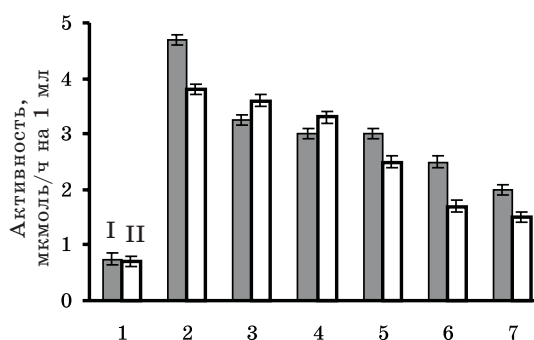


Рис. 2. Активность индикаторных ферментов АлАТ (I) и АсАТ (II) при введении препаратов печени:

1 – контроль; 2 – отравление CCl_4 , без введения препаратов. Препараты из печени поздних сроков гестации: 3 – гомогенат печени; 4 – криоконсервированные гепатоциты; 5 – криоконсервированная общая цитозольная фракция. Препараты из печени ранних сроков гестации: 6 – ТФП; 7 – КП

Таблица 2. Влияние криоконсервированных фетальных препаратов разного уровня биологической организации на биохимические показатели в плазме крови и печени крыс через 72 ч после отравления животных CCl_4 ($n=12$)

Препарат	Плазма крови		Печень	
	билирубин, мкмоль/л	ЩФ, ед/л	СОД, мкмоль/ч на мг белка	МДА, мкмоль/ч
Отравление CCl_4 без введения препаратов	30,56±2,80	623,00±44,80	0,180±0,010	282,00±8,60
Печени поздних сроков гестации				
гомогенат	20,00±1,50*	302,40±15,12**	0,368±0,029*	181,20±9,06*
гепатоциты	19,30±0,97**	280,60±14,03**	0,364±0,029*	172,70±10,16*
цитозольн. фракция	19,00±0,95**#	260,0±13,5**#	0,402±0,032*#	184,50±14,76*#
Печени ранних сроков гестации				
КП	17,50±0,88**	220,20±11,45**	0,430±0,034*	141,25±9,83*
ТФП	18,30±1,01**#	228,00±11,88**#	0,360±0,029*#	152,20±12,33*#

* $p < 0,01$ и ** $p < 0,001$ по сравнению с данными при отравлении CCl_4 без введения препаратов; # $p > 0,05$ и ## $p < 0,05$ по сравнению с экстрактом печени.

ли животным одновременно с затравкой. Использовали только препараты, полученные из тканей ранних сроков гестации, – ТФП и КП, которые оказались наиболее эффективными в условиях нашего эксперимента на предыдущих этапах.

Показано достоверное снижение активности ферментов цитолиза и накопления МДА, а также увеличение активности СОД, более выраженное, чем в случае использования криоконсервированных фетальных экстрактов, как «лечебного» препарата (табл. 3).

Таблица 3. Влияние «фармакологической подготовки» криоконсервированными фетальными препаратами на биохимические показатели в плазме крови и печени через 72 ч после отравления животных CCl_4 (n=7)

Показатель	ТФП	КП
Плазма крови		
АлАТ, мкмоль/ч на 1 мл	2,10±0,15	1,75±0,08
АсАТ, мкмоль/ч на 1 мл	1,40±0,08	1,26±0,10
Печень		
СОД, мкмоль/ч на 1 мг белка	0,430±0,027	0,48±0,03
МДА, мкмоль/ч	145,20±7,50	134,40±7,30

Примечание. $p < 0,05$ по сравнению с показателями при введении препаратов через 24 ч после отравления животных (см. табл. 1).

Таким образом, использование криоконсервированных фетальных препаратов при лечении острого токсичного воспаления, развившегося вследствие отравления CCl_4 , оказывает восстанавливающий эффект различной степени. Об этом свидетельствуют биохимические показатели, являющиеся индикаторами структурного и функционального состояния гепатоцитов, определяющих метаболическую активность органа в целом.

Выводы

1. Добавление в сахарозно-солевую среду гипотермического хранения гепатоцитов криоконсервированных биологических препаратов, полученных из тканей 10 недель гестации, более выражено пролонгирует их жизнеспособность (интенсивность биосинтеза белка, степень исключения трипанового синего и биоэнергетические показатели в динамике до 72 ч), чем препаратов из органов более поздних сроков развития.

Литература

1. Субота Н.П., Пітько В.А., Грищенко В.І. Біохімічні та імунологічні механізми дії трансплантованих фетальних препаратів. Трансплантологія 2000; 1, 1: 290–292.
2. Сухих Г.Т., Богданова И.М., Малайцев В.В. Иммунологические аспекты трансплантации фетальных клеток. Бюл. эксперим. биол. и медицины 1998; 125, 2, приложение 1: 178–181.
3. Грищенко В.И., Сандожирский Б.П. Концепция клеточной терапии. Проблемы криобиологии 2000; 1: 3–6.
4. Грищенко В.И., Субота Н.П., Галоян А.Р. Получение, хранение и применение криоэкстрактов фетальных тканей человека: Метод. рекомендации. Харьков, 1996. 7 с.

2. Введение криоконсервированных препаратов печени животным с отравлением CCl_4 позволяет снизить интенсивность ПОЛ (МДА-продукции), показатели цитолиза (активности ферментов АлАТ и АсАТ), холестаза (активности щелочной фосфатазы), накопление токсических продуктов обмена (снижение уровня билирубина); увеличить активность антиокислительных систем (СОД). Препараты, полученные из мозговой ткани, хориона, и тотальный препарат менее эффективны.

3. Гепатопротекторный эффект криоконсервированных препаратов, полученных из фетальной печени, зависит от особенностей строения и уровня метаболических процессов (ранние или поздние сроки гестации), а также вида биопрепарата. Экстракт, выделенный из печени ранних сроков развития, оказывает более выраженное восстанавливающее и регулирующее действие на печень, чем препараты (гомогенат, гепатоциты, цитозольная фракция), полученные из печени более поздних сроков гестации.

4. Введение криоконсервированных препаратов фетальной печени при отравлении животных CCl_4 более эффективно на этапах, предшествующих развитию печеночной недостаточности, позволяя в большей мере снизить в плазме крови активность ферментов цитолиза АлАТ и АсАТ, активировать работу естественных антиокислительных систем (активность СОД), снизить интенсивность ПОЛ (концентрация МДА в печени).

5. Суббота Н.П., Грищенко В.И., Питько В.А. и др. Получение, хранение и применение фрагментов, суспензий и криоэкстракта хориона: Метод. рекомендации. Харьков, 1997. 5с.
6. Пат. 96124730. Україна. Пристрій для витягування ембріонів людини. В.І. Грищенко, Н.П. Суббота, А.Р. Галоян та ін. Опубл. 27.02.98. Бюл. № 1.
7. Кліщ І.М. Особливості перебігу окисно-відновних процесів у печінці щурів різного віку за умов токсичного ураження тетрахлорметаном. Укр. біохим. журн. 1998; 70, 6: 106–109.
8. Lowry O., Rosenbrongh H., Farr A., Randell R. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951; 193: 265–275.
9. Seglen P.O. Preparation of isolated rat liver cells. Meth. Cell Biol. 1976; 13: 29–83.
10. Добрецов Г.Е., Дубур Г.Я., Морозова Г.И. и др. Флуоресцирующий зонд 4-(N-диметил-амино-стирил)-1-метилпиридиний: оптические свойства. Биофизика 1981; 26, 2: 377.
11. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового альдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты: Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977: 66–67.
12. Дисордическу П. Пэунеску Е. Биохимические методы диагноза и исследования. Бухарест: Мед. изд-во, 1963: 248.
13. Лабораторные методы исследования в клинике. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987: 225–227.
14. Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследования. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1973. 120 с.
15. Лабораторные методы исследования в клинике. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987: 207.

ВПЛИВ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ФЕТАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГЕПАТОЦИТІВ ЩУРІВ IN VITRO і IN VIVO

П.П. Пашинський, Н.П. Суббота

Досліджено дію різних фетальних препаратів на функціональний стан гепатоцитів щурів у модельних системах *in vitro* (при гіпотермічному зберіганні) та *in vivo* (при отруєнні тварин CCl_4). Найбільш виражену гепатопротекторну дію має біопрепарат у вигляді екстракту, отриманий з фетальної печінки. Ефективність кріоконсервованих біододмішок залежить від термінів гестації та ступеня диференціювання тканин, з яких вони виділені.

Ключові слова: фетальні препарати, кріоконсервування, гіпотермічне зберігання, ізольовані гепатоцити, функціональний стан.

EFFECT OF CRYOPRESERVED FETAL PREPARATIONS ON FUNCTIONAL STATE OF RAT HEPATOCYTES IN VITRO AND IN VIVO

P.P. Pashinsky, N.P. Subbota

The effect of cryopreserved fetal preparations on functional state of rat hepatocytes in model systems *in vitro* (under hypothermic storage) and *in vivo* (under animal poisoning with CCl_4) were investigated. The biopreparation, which is an extract, obtained from a fetal liver, possesses a manifested hepatoprotecting effect. Bioadditives efficiency depends on the gestation term and degree differentiation tissues, from which they are received.

Key words: fetal preparations, cryopreservation, hypothermic storage, isolated hepatocytes, functional state.

Поступила 16.03.06

ВПЛИВ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ГАММА-ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНЦІЮ ТКАНИН ТИМУСА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ

М.О. Клименко, О.С. Варваричева

Харківський державний медичний університет

На моделі хронічного асептичного карагієнового запалення у щурів показано, що низькоінтенсивне гамма-випромінювання, у тому числі в малих дозах, значно впливає на інтенсивність хемілюмінесценції тканин тимуса при хронічному запаленні. Опромінювання до 3-ї доби запалення викликає негайний лінійний дозозалежний ефект, який полягає в збільшенні інтенсивності максимального спалаху хемілюмінесценції і падінні залишкової інтенсивності. Опромінювання до 7-ї доби викликає негайний і відстрочений нелінійний дозозалежний ефект з максимальними параметрами хемілюмінесценції при дозі 0,1 Гр, а саме збільшення інтенсивності максимального спалаху хемілюмінесценції і залишкової інтенсивності.

Ключові слова: *хронічне запалення, низькоінтенсивне гамма-випромінювання, тимус, хемілюмінесценція.*

Значний інтерес становить вивчення дії на організм низькоінтенсивного іонізуючого випромінювання і малих доз радіації, що раніше вважалися відносно безпечними. Тоді як гостре опромінення і великі дози радіації викликають масову загибель клітин, що є основою променевої хвороби, при низькоінтенсивному опромінюванні і малих дозах радіації частота і ступінь мутацій є меншими, а вірогідність репарації, збереження життєздатності клітин і здатності їх до поділу – більшими. Останнє за наявності стійкої мутації може призвести до виникнення пухлини або (при мутації статевої клітини) спадкової хвороби. При гострому опромінюванні і великих дозах, мабуть, переважає пряма дія радіації, яка наростає зі збільшенням дози, тоді як ефекти низькоінтенсивного опромінення та малих доз переважно опосередковані перш за все зміною оксидантного та імунного статусів організму, підвищенням чутливості до дії чинників навколишнього середовища [1]. Основними вражаючими агентами при цьому є вільні радикали, посилене утворення яких ініціюється випромінюванням. Тривале збільшення генерації вільних радикалів призводить до підвищення навантаження на компенсаторні і репараційні системи і зрештою до їхнього виснаження і зриву [2, 3]. Як відомо, лімфоїдна тканина займає перше місце в шкалі радіочутливості тканин організму [4]. У той же час запалення виникає, як правило, на фоні зміненої імунологічної реактивності і, у свою чергу, впливає на неї [5–7]. Однією з причин хронічного запалення є порушення реактивності організму, особливо імунологічної [8, 9].

Метою даного дослідження було вивчення впливу низькоінтенсивного гамма-випромінювання в різних дозах на проантиоксидантний статус тканин тимуса при хронічному запаленні. Для цього був обраний метод хемілюмінесценції суспензії тканин тимуса.

Матеріал і методи. Експеримент виконано на 96 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г. Моделлю хронічного запалення була карагієнова асептична гранульома, отримана шляхом створення «повітряного мішка». Під шкіру спини тваринам вводили 8 мл стерильного повітря. Через 24 год в отриманий підшкірний «повітряний мішок» вводили 4 мл 2%-ого розчину λ -карагієну в ізотонічному розчині NaCl. Розчин карагієну стерилізували автоклавуванням при 121 °C протягом 15 хв. Усі процедури з тваринами виконували під ефірною анестезією [10].

Опромінювання здійснювали джерелом γ -випромінювання ОВ-6, Німеччина, ^{137}Cs , 20 Сі, 14,3 мкГр/с на відстані 1 м) у дозах 0,1; 0,5 і 1,0 Гр протягом 4; 8; 24 і 48 год відповідно. Доза в 0,1 Гр є малою. За даними [11], малими вважаються дози, при яких спостерігається 1 первинний трек на ядро, що відповідає дозам менше 20 сГр (200 мЗв). Доза в 1,0 Гр є класичною радіобіологічною дозою, ефект якої добре вивчений при гострому опромінюванні; доза в 0,5 Гр є проміжною. Одну групу тварин (1-ша) опромінювали до 3-ї доби запалення, виведення з експерименту здійснювали декапітацією під ефірним наркозом відразу після закінчення сеансу опромінювання і на 7-му добу запалення (4-та доба після опромінювання). Іншу групу тварин (2-га) опромінювали до 7-ї доби запалення,

з експерименту їх виводили відразу після закінчення сеансу опромінювання і на 14-ту добу запалення (7-ма доба після опромінювання). Контролем служили тварини, у яких викликали запалення, але опромінюванню не піддавали.

Хемілюмінесценцію гомогенату тканини тимуса вимірювали на квантометричному приладі ФЕМ-140. Інтенсивність хемілюмінесценції оцінювали у квантах світла за секунду (імп/с). Наважку тимуса в 200 мг гомогенізували в 5 мл ізотонічного розчину NaCl, і отриману суспензію центрифугували при 83 c^{-1} , 1 мл супернатанта вносили у вимірювальний бюкс, термостатований при $37 \text{ }^\circ\text{C}$, і розміщували перед фотокатодом електронного помножувача. Вимірювали фон установки при закритій шторці, потім інтенсивність спонтанного світіння при відкритій шторці. Після 1-ї хвилини вимірювання за допомогою спеціального каналу в бюкс додавали 10%-вий розчин перекису водню. Після додавання розчину спостерігалася характерна кінетика світіння, яку реєстрували на самописному приладі та комп'ютері. Через 3 хв після додавання розчину перекису водню вимірювали інтенсивність максимального спалаху і залишкову інтенсивність хемілюмінесценції. Інтенсивність максимального спалаху відображає утворення активних форм кисню (загальна відповідь організму на

дію іонізуючого випромінювання), залишкова інтенсивність – антиоксидантний резерв організму.

Для статистичної обробки використовували непараметричний тест Манна-Уїтні. Достовірними вважали результати при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Залежність пікової інтенсивності хемілюмінесценції супернатанта тканин тимуса від дози у тварин, опромінювання яких здійснювали до 3-ї доби запалення, а виведення з експерименту – негайно після опромінення, наведена рис. 1, а; у тварин, опромінювання яких також проводили до 3-ї доби запалення, а забій – на 4-ту добу після опромінення, – на рис. 2, а.

У тварин 1-ї групи крива дозової залежності має лінійний характер. При дозах 0,1 та 0,5 Гр має місце тенденція до збільшення інтенсивності хемілюмінесценції, збільшення пікової інтенсивності світіння при дозі 1,0 Гр є статистично достовірним щодо контролю. Вказані зміни свідчать про посилення процесу утворення активних форм кисню при таких дозах опромінювання. У тварин 2-ї групи коливання інтенсивності світіння при всіх дозах опромінювання не є статистично достовірними порівняно з контролем.

Залишкова інтенсивність хемілюмінесценції (рис. 1, б) у тварин 1-ї групи поступо-

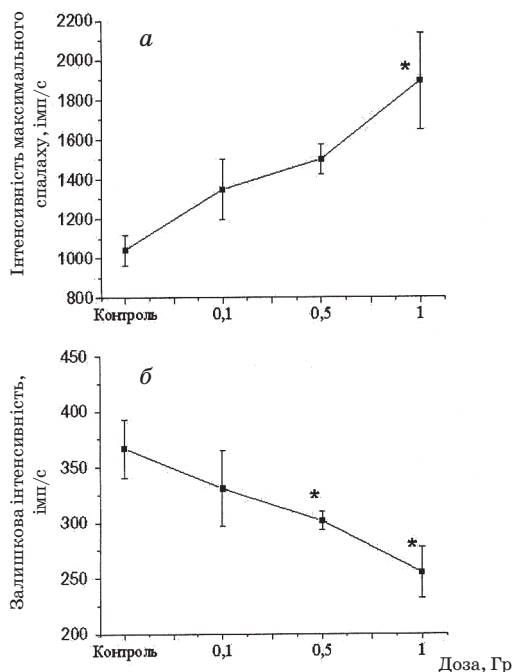


Рис. 1. Залежність пікової (а) та залишкової (б) інтенсивності хемілюмінесценції тканин тимуса щурів, опроміненних до 3-ї доби запалення, від дози опромінення відразу після опромінення; * $p < 0,05$; достовірно відносно контролю

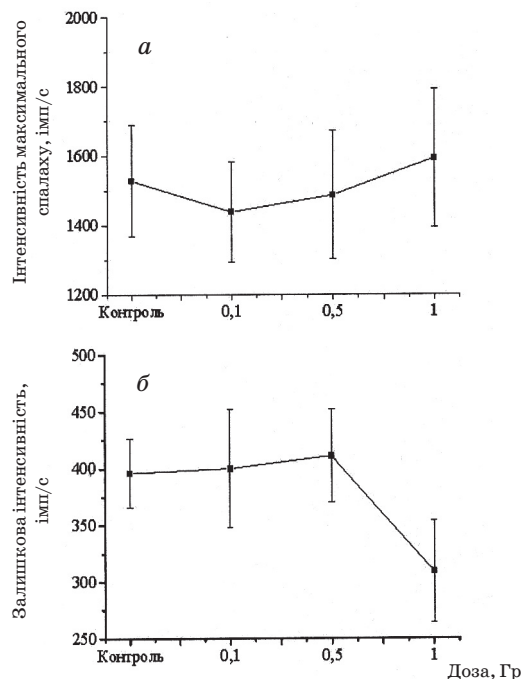


Рис. 2. Залежність пікової (а) та залишкової (б) інтенсивності хемілюмінесценції тканин тимуса щурів, опроміненних до 3-ї доби запалення, від дози опромінення через 4 доби після опромінення

во знижується з дозою опромінювання порівняно з контролем; це зниження є статистично достовірним при дозах 0,5 та 1,0 Гр і вказує на зменшення антиоксидантних резервів із зростанням дози опромінювання. У тварин 2-ї групи (рис. 2, б) залишкова інтенсивність хемілюмінесценції істотно не змінюється порівняно з контролем, що, як і відсутність змін інтенсивності максимального спалаху, вказує на відсутність радіаційного ефекту через 4 доби після опромінювання.

Дозова залежність показників хемілюмінесценції гомогенатів тканин тимуса у тварин, опроміненних до 7-ї доби запалення, наведена на рис. 3 і 4. У тварин, виведення яких з експерименту проводили відразу після опромінювання (рис. 3, а), відмічається статистично достовірне збільшення інтенсивності максимального спалаху при дозі 0,1 Гр порівняно з контролем. При опромінюванні в дозах 0,5 та 1,0 Гр цей показник не відрізняється від контролю. У тварин, забій яких проводили на 7-му добу після опромінювання (на 14-ту добу запалення), також спостерігається деяке збільшення інтенсивності максимального спалаху при дозі 0,1 Гр (рис. 4, а).

Зміни залишкової інтенсивності хемілюмінесценції в обох групах (рис. 3, б та 4, б) узгоджуються із змінами інтенсивності максимального спалаху. Так, опромінювання в

дозі 0,1 Гр в обох випадках приводить до деякого підйому залишкової інтенсивності хемілюмінесценції, що вказує на стимулюючу дію цієї дози на антиоксидантну систему, на відміну від тварин, опроміненних до 3-ї доби, у яких відмічається виснаження антиоксидантної системи (див. рис. 1, б), у тому числі при дозі 0,1 Гр.

Аналіз отриманих даних свідчить, що опромінювання до 3-ї доби запалення викликає негайний лінійний радіаційний ефект, який полягає в збільшенні інтенсивності максимального спалаху хемілюмінесценції і падінні залишкової інтенсивності, тобто в посиленому утворенні активних форм кисню і зменшенні антиоксидантного резерву. Відстроченого радіаційного ефекту немає. Слід зазначити, що доза 0,1 Гр у разі опромінювання до 3-ї доби запалення не викликає достовірного ефекту. Це, мабуть, пов'язане з особливостями даного періоду запалення, який характеризується «оксидантним вибухом» і, відповідно, інтенсивною активацією антиоксидантної системи, і доза 0,1 Гр є недостатньою для подальшої активації про- і антиоксидантної систем.

Отримані дані певною мірою узгоджуються з результатами визначення параметрів хемілюмінесценції сироватки крові при аналогічній постановці експерименту авторами [12]. Ними встановлено, що негайного ра-

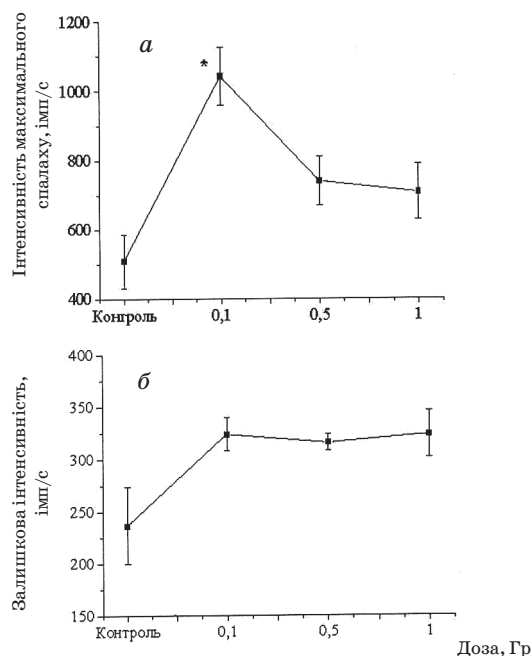


Рис. 3. Залежність пікової (а) та залишкової (б) інтенсивності хемілюмінесценції тканин тимуса щурів, опроміненних до 7-ї доби запалення, від дози опромінення відразу після опромінення; * $p < 0,05$

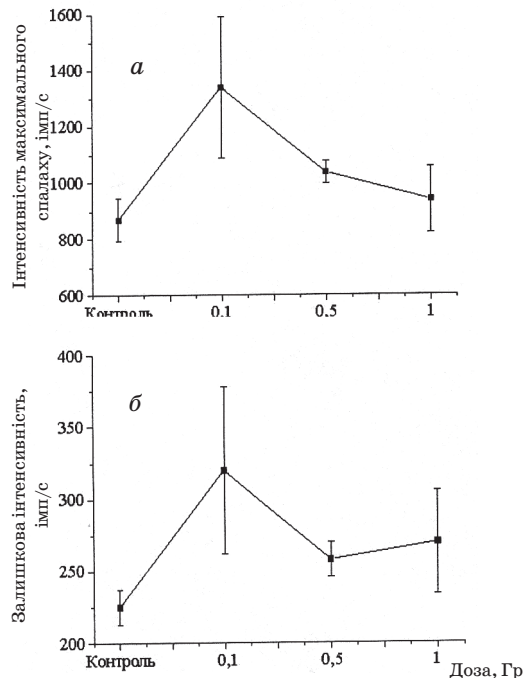


Рис. 4. Залежність пікової (а) та залишкової (б) інтенсивності хемілюмінесценції тканин тимуса щурів, опроміненних до 7-ї доби запалення, від дози опромінення через 7 днів після опромінення

діаційного ефекту немає, проте мав місце відстрочений ефект, який характеризувався лінійною дозовою залежністю. Зсув у часі між параметрами хемілюмінесценції, отриманими нами та авторами [12], мабуть, пов'язаний з тим, що спочатку радіаційно-зумовлені події відбуваються в тканинах, а потім продукти радіаційної дії потрапляють в кров і досягають максимальної концентрації пізніше.

У разі опромінювання до 7-ї доби в основному доза 0,1 Гр викликає ефект, причому як негайно після опромінювання, так і через 7 діб, збільшуючи утворення активних форм кисню і антиоксидантний резерв. На цей час закінчується «оксидантний вибух» і разом з ним активація антиоксидантної системи. Мабуть, саме тому доза 0,1 Гр, яка є достатньо малою, щоб самостійно активувати антиоксидантну систему, призводить до значного збільшення інтенсивності максимального спалаху хемілюмінесценції, тоді як дози 0,5 та 1,0 Гр активують антиоксидантну систему і, таким чином, не викликають ефекту.

Можна припустити, що запалення викликає активацію клітин тимуса і, відповідно, призводить до більшої їхньої радіочутливості і більшого пошкодження продуктами перекисного окиснення ліпідів при опромінюванні на фоні зниження антиоксидантного резерву організму. У ранні строки запалення радіочутливість лімфоїдної тканини і її пош-

кодження, мабуть, є більшими, ніж у пізніші строки. Третя доба запалення характеризується інтенсивною лімфоцитарною інфільтрацією вогнища [13, 14] і, можливо, посиленою проліферацією лімфоїдної тканини. На 7-му добу запалення лімфоцитарна реакція помітно стихає [13, 14], відповідно лімфоїдна тканина в цей період має бути відносно радіорезистентною порівняно з 3-ю добою запалення. Як видно, на 3-тю добу запалення спостерігається більше утворення активних форм кисню і менший антиоксидантний резерв, ніж на 7-му добу.

Висновки

1. Низькоінтенсивне гамма-випромінювання, у тому числі в малих дозах, значно впливає на інтенсивність хемілюмінесценції тканин тимуса при хронічному запаленні.

2. Опромінювання до 3-ї доби запалення викликає негайний лінійний дозозалежний ефект, який полягає в збільшенні інтенсивності максимального спалаху хемілюмінесценції і падінні залишкової інтенсивності.

3. Опромінювання до 7-ї доби викликає негайний і відстрочений нелінійний дозозалежний ефект з максимальними параметрами хемілюмінесценції при дозі 0,1 Гр, а саме збільшення інтенсивності максимального спалаху і залишкової інтенсивності хемілюмінесценції.

Література

1. Буракова Е.В., Голощанов А.Н., Горбунова Н.В. и др. Особенности биологического действия малых доз облучения. Радиационная биология. Радиоэкология 1996; 36, 4: 610–632.
2. Радиобиологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. К.: Наук. думка, 1990. 215 с.
3. Meerson F.Z. Protective effects of adaptation and prospects of development of adaptive medicine. M.: IGPPP Acad. Sci. USSR, 1990. 72 p.
4. Ярилин А.А. Радиация и иммунитет. Вмешательство ионизирующих излучений в ключевые иммунные процессы. Радиационная биология. Радиоэкология 1999; 39, 1: 181–189.
5. Dyer R.D. Meeting report. Inflamm. Res. 2002; 51: 071–072.
6. Ames B.N., Swirsky Gold L., Willett W.C. The causes and prevention of cancer. Proc. Natl Acad. Sci. USA 1995; 92: 5258–5265.
7. Murthy S., Winkler J.D. Inflammation and oncogenesis. Inflamm. Res. 2002; 51: 076–076.
8. Струков А.И., Пауков В.С., Кауфман О.Я. Общая патология человека. М.: Медицина, 1990; 2. 373 с.
9. Пауков В.С., Шлопов Б.В., Ермакова Н.Г. Патологические аспекты хронического воспаления. Арх. патол. 1998; 1: 3–10.
10. Ghosh A.K., Hirasawa N., Niki H., Ohuchi K. Cyclooxygenase-2-mediated angiogenesis in carrageenan-induced granulation tissue in rats. J. Pharmacol. and Exp. Ther. 2000; 295: 802–809.
11. Biological Effects at Low Doses – Models, Mechanisms and Uncertainties. Report to the General Assambley. 48-session of UNSCEAR. Vienna, 1999, 12–16 April.
12. Клименко М.О., Онищенко М.І. Вплив низькоінтенсивного γ -випромінювання на клітинний склад вогнища хронічного запалення. Фізіол. журн. 2004; 50, 6: 88–94.
13. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Клеточный состав и экспрессия адгезивных молекул очага хронического гранулематозного воспаления у крыс в динамике. Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунол. Зб. наук. праць. Київ–Луганськ–Харків, 2004; 9 (62): 27–32.
14. Клименко М.О., Онищенко М.І. Вплив низькоінтенсивного гамма-випромінювання на хемілюмінесценцію сироватки крові щурів при хронічному запаленні. Укр. радіол. журн. 2004; 12: 45–48.

ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ НА ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИЮ ТКАНИ ТИМУСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ***Н.А. Клименко, О.С. Варваричева***

На модели хронического асептического карагиненового воспаления у крыс показано, что низкоинтенсивное гамма-излучение, в том числе в малых дозах, значительно влияет на интенсивность хемилюминесценции тканей тимуса при хроническом воспалении. Облучение к 3-м суткам воспаления вызывает немедленный линейный дозозависимый эффект, который лежит в основе увеличения интенсивности максимальной вспышки и снижения остаточной интенсивности хемилюминесценции. Облучение к 7-м суткам вызывает немедленный и отсроченный нелинейный дозозависимый эффект с максимальными значениями хемилюминесценции при дозе 0,1 Гр, а именно увеличение интенсивности максимальной вспышки и остаточной интенсивности хемилюминесценции.

Ключевые слова: хроническое воспаление, низкоинтенсивное гамма-излучение, тимус, хемилюминесценция.

EFFECT OF LOW DOSE-RATE GAMMA-RADIATION ON CHEMILUMINESCENCE OF THYMUS TISSUE AT CHRONIC INFLAMMATION***M.O. Klimenko, O.S. Varvarycheva***

On a model of carrageenan-induced chronic aseptic inflammation in rats it is shown, that low dose-rate gamma-radiation, including irradiation in low doses, considerably influences the intensity of chemiluminescence of thymus tissues at chronic inflammation. Irradiation by 3-rd day of inflammation has linear dose-dependent effect with increase of peak and residual intensity of chemiluminescence. Irradiation by 7-th day of inflammation has immediate and delayed nonlinear dose-dependent effect with maximum values of chemiluminescence intensity at dose 0.1 Gy, namely increase of peak and residual intensity of chemiluminescence takes place.

Key words: chronic inflammation, low dose-rate gamma-radiation, thymus, chemiluminescence.

Поступила 16.02.06

ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ РЕАКЦИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ДЕЙСТВИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Н.А. Клименко, В.В. Золотухин

Харьковский государственный медицинский университет

На модели хронического асептического карагиненового воспаления у крыс показано, что низкоинтенсивное гамма-излучение в дозах 0,1; 0,5 и 1,0 Гр заметно влияет на лейкоцитарную реакцию периферической крови при хроническом воспалении. Наблюдаются дозозависимость радиационного влияния на количество клеток в периферической крови, немедленные и отсроченные эффекты облучения. Наибольшие изменения происходят со стороны количества лимфоцитов, по-видимому, в связи с особой радиочувствительностью лимфоидной ткани, а также зрелых лимфоцитов по сравнению с другими зрелыми лейкоцитами и хомингом лимфоцитов в костный мозг.

Ключевые слова: хроническое воспаление, гамма-излучение, лейкоцитарная реакция.

Система крови является основной эффекторной системой воспаления, так как лейкоциты служат главными клетками-эффекторами этого процесса, а их эмиграция и лейкоцитарная инфильтрация ткани – главным воспалительным явлением. Соответственно интенсивность и динамика лейкоцитарной инфильтрации, а также взаимосвязанных с ней изменений в системе крови являются основными критериями воспаления [1].

В результате аварии на Чернобыльской АЭС значительные территории России, Украины, Беларуси оказались загрязненными радионуклидами. Если ^{131}I , как короткоживущий радионуклид с периодом полураспада в несколько суток, являлся существенным фактором облучения населения в апреле-мае 1986 г., то основной вклад в дозу облучения в отдаленные сроки после аварии вносят такие долгоживущие радионуклиды, как ^{134}Cs , ^{137}Cs , ^{90}Sr , ^{238}Pu , ^{239}Pu , ^{240}Pu , ^{241}Pu , с периодом полураспада от 2 лет до 24 тыс. лет [2, 3]. Поэтому в настоящее время актуальной является проблема изучения последствий хронического действия малых доз радиации [4].

Реакции системы крови при действии низкоинтенсивного γ -излучения на фоне хронического воспаления практически не изучены. Целью данного исследования явилось изучение влияния низкоинтенсивного γ -излучения на лейкоцитарную реакцию периферической крови при хроническом воспалении.

Материал и методы. Работа выполнена на 96 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. В качестве модели хронического воспаления было выбрано карагиненовое асептическое гранулематозное воспаление. Под кожу спины животным вводили 8 мл

стерильного воздуха. Через 24 ч в полученный подкожный воздушный мешок вводили 4 мл 2%-ного раствора α -карагинена в изотоническом растворе NaCl. Раствор карагинена стерилизовали автоклавированием при 121 °C в течение 15 мин. Все процедуры выполняли под эфирной анестезией [5].

Для облучения использовали источник γ -излучения ОВ-6, Германия (^{137}Cs , 20 Ci, 14,3 мкГр/с на расстоянии 1 м). Такая интенсивность облучения соответствует радиационным условиям в местах ядерных катастроф. Животными были получены дозы 0,1; 0,5 и 1,0 Гр в течение 4; 8; 24 и 48 ч соответственно. Доза в 0,1 Гр лежит в области так называемых малых доз (менее 0,2 Гр или 1 трек на ядро), считавшихся до недавнего времени относительно безопасными. Доза в 1,0 Гр является классической радиобиологической дозой, эффекты которой хорошо изучены при остром облучении. Доза в 0,5 Гр находится в промежуточной области. Животных первой серии облучали к 3-м суткам воспаления. Выведение их из эксперимента осуществляли декапитацией под эфирным наркозом на 7-е сутки воспаления. Животных второй серии облучали к 7-м суткам и выводили из эксперимента на 14-е сутки воспаления. Контролем служили животные, у которых вызвали воспаление, но облучению не подвергали. Животные всех экспериментальных групп находились в одинаковых условиях, водный и пищевой режим – ad libitum. Подсчет общего количества лейкоцитов (ОКЛ) в крови и лейкоцитарной формулы производили по стандартным методикам [6].

Статистическую обработку выполняли с использованием критерия Стьюдента. Ста-

тистически достоверными считали результаты с $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в крови у крыс, облученных к 3-м суткам воспаления и выведенных из эксперимента сразу после облучения, ОКЛ имеет тенденцию к повышению при всех дозах облучения (рис. 1, *a*). При изучении отсроченного эффекта радиации (на 7-е сутки) отмечается достоверное снижение ОКЛ при дозе 0,5 Гр (рис. 1, *б*). При облучении к 7-м суткам и забое сразу после облучения и при изучении отсроченного эффекта на 14-е сутки существенного изменения ОКЛ не отмечается (рис. 1, *в, г*).

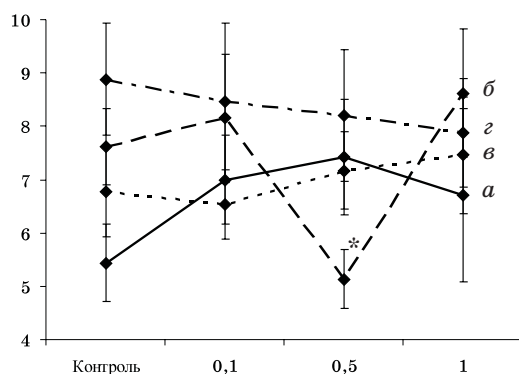


Рис. 1. Общее количество лейкоцитов в периферической крови крыс в зависимости от дозы облучения при облучении к 3-м суткам и забое на 3-и (*a*) и 7-е (*б*) сутки и при облучении к 7-м суткам и забое на 7-е (*в*) и 14-е (*г*) сутки от начала воспаления.

Здесь и на рис. 2–5 звездочкой обозначены достоверные различия с контролем

Количество палочкоядерных нейтрофилов (ПЯН) при облучении к 3-м суткам и забое на 3-и сутки имеет тенденцию к повышению с увеличением поглощенной дозы γ -излучения (рис. 2, *a*), а при изучении отсроченного эффекта наблюдается незначительное повышение их количества при дозе в 0,1 Гр, достоверное снижение при 0,5 Гр и тенден-

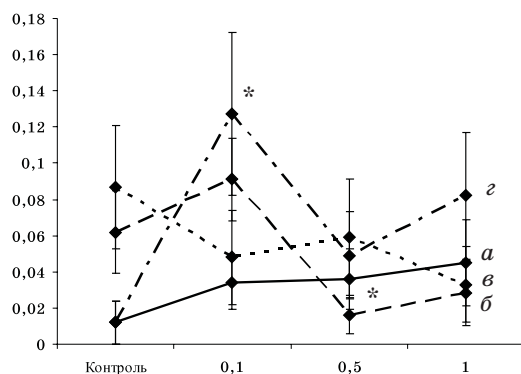


Рис. 2. Количество палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови крыс в зависимости от дозы облучения:
a – *г* – те же, что и на рис. 1

ция к уменьшению при 1,0 Гр (рис. 2, *б*). При облучении к 7-м суткам и забое сразу после облучения отмечается тенденция к снижению количества ПЯН при всех дозах (рис. 2, *в*). При изучении отсроченного эффекта (на 14-е сутки) наблюдается в целом тенденция к увеличению количества ПЯН, достоверно – при 0,1 Гр (рис. 2, *г*).

Количество сегментоядерных нейтрофилов (СЯН) при облучении к 3-м суткам и забое на 3-и сутки имеет тенденцию к повышению с увеличением поглощенной дозы (рис. 3, *a*), а при забое на 7-е сутки отмечается тенденция к снижению количества клеток при дозе в 0,5 Гр и к увеличению – при 1,0 Гр (рис. 3, *б*). При облучении к 7-м суткам и забое сразу после облучения количество СЯН несколько увеличивается при дозе 1,0 Гр (рис. 3, *в*), а при забое на 14-е сутки – при 0,5 и 1,0 Гр (рис. 3, *г*).

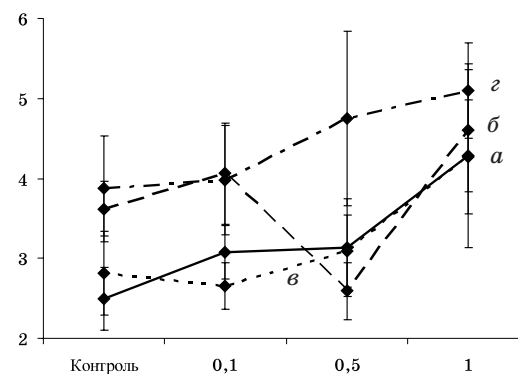


Рис. 3. Количество сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови крыс в зависимости от дозы облучения:
a – *г* – те же, что и на рис. 1

Количество моноцитов при облучении крыс к 3-м суткам и забое сразу после облучения несколько увеличивается при дозе в 0,1 Гр и уменьшается при 0,5 и 1,0 Гр (рис. 4, *a*). При изучении отсроченного эффекта отмечается незначительное снижение количества клеток при дозах в 0,1 и 0,5 Гр (рис. 4, *б*). При облучении к 7-м суткам и забое сразу после облучения количество моноцитов имеет тенденцию к увеличению при 0,1 и 0,5 Гр (рис. 4, *в*), при изучении отсроченного эффекта (на 14-е сутки) – к снижению при всех дозах облучения (рис. 4, *г*).

Количество лимфоцитов при облучении к 3-м суткам и выводе из эксперимента сразу после облучения несколько увеличивается при 0,1 Гр и достоверно – при 0,5 Гр, а при 1,0 Гр незначительно снижается (рис. 5, *a*). При изучении отсроченного эффекта (забое на 7-е сутки) количество лимфоцитов достоверно снижается при дозе в 0,5 Гр (рис. 5, *б*). При облучении к 7-м суткам и забое сразу

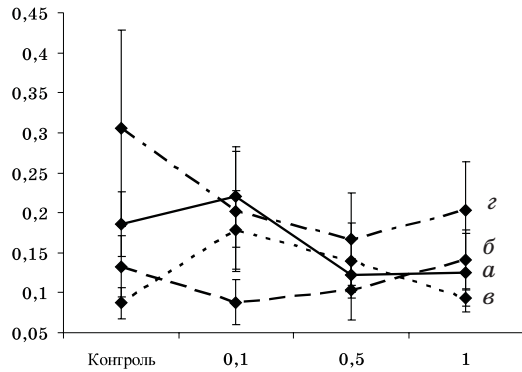


Рис. 4. Количество моноцитов в периферической крови крыс в зависимости от дозы облучения:
а – г – те же, что и на рис. 1

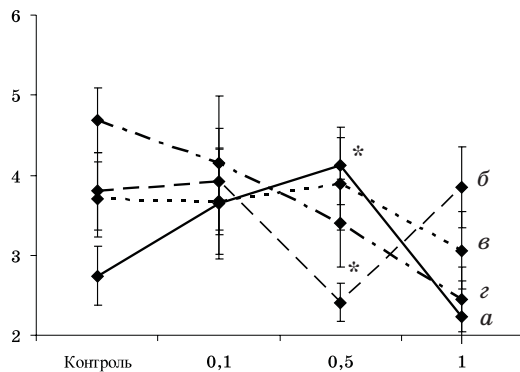


Рис. 5. Количество лимфоцитов в периферической крови крыс в зависимости от дозы облучения:
а – г – те же, что и на рис. 1

после облучения количество лимфоцитов незначительно снижается при дозе в 1,0 Гр (рис. 5, в), при изучении отсроченного эффекта облучения (на 14-е сутки) – снижается с увеличением дозы поглощенного γ -излучения, достоверно – при 1,0 Гр (рис. 5, г).

Таким образом, низкоинтенсивное γ -излучение в указанных дозах заметно влияет на лейкоцитарную реакцию периферической крови при хроническом воспалении. При этом наблюдаются немедленные и отсроченные эффекты γ -излучения, дозозависимость радиационного влияния на количество клеток в крови. Так, достоверное уменьшение ОКЛ наблюдается при дозе в 0,5 Гр при облучении к 3-м суткам и изучении отсроченного эффекта на 7-е сутки. Уменьшение количества ПЯН происходит при дозе 0,5 Гр при облучении к 3-м суткам и забое на 7-е сутки, увеличение – при дозе в 0,1 Гр при облучении к 7-м суткам и изучении отсроченного эффекта на 14-е сутки. Наибольшие изменения наблюдаются со стороны количества лимфоцитов, что может быть связано с особой радиочувствительностью лимфоидной ткани, а также зрелых лимфоцитов по

сравнению с другими зрелыми лейкоцитами, так как они способны к дальнейшей дифференцировке [7], с хомингом лимфоцитов крови в костный мозг [1]. Так, достоверное увеличение количества лимфоцитов наблюдается при дозе 0,5 Гр при облучении на 3-и сутки и забое сразу после облучения. При той же дозе на 7-е сутки количество лимфоцитов достоверно уменьшается. Отсроченный эффект в виде уменьшения количества лимфоцитов наблюдается также при облучении к 7-м суткам в дозе 1,0 Гр и исследовании на 14-е сутки.

Как известно, количество лейкоцитов в крови при воспалении отражает события во всей системе крови: соотношение между поступлением клеток из костного мозга в кровь и эмиграцией их из крови в очаг воспаления. Число лейкоцитов в крови уменьшается при преобладании эмиграции и увеличивается при преобладании поступления из костного мозга в кровь. Поступление лейкоцитов в кровь зависит от интенсивности гемопоэза и вымывания клеток из костного мозга, которое, в свою очередь, определяется уровнем кровотока в костном мозге. Последний зависит от степени рефлекторной и гуморальной (за счет медиаторов воспаления – простагландинов, окиси азота, интерлейкинов, фактора некроза опухоли и др.) его стимуляции, главным образом из очага воспаления [8].

Ионизирующее излучение может модифицировать (как видно, разнонаправленно в зависимости от дозы и срока воспаления, немедленного или отсроченного эффекта) все перечисленные механизмы: высвобождение и образование медиаторов, гемопоэз, эмиграцию, а также, как указывалось, может прямо влиять на лейкоциты (лимфоциты) периферической крови. При этом влияние на гемопоэз (гемопоэтические клетки-предшественники) может быть как непосредственным, так и через изменение продукции лейкоцитами колониестимулирующих факторов (КСФ) и гемопоэтических медиаторов воспаления (например, интерлейкинов), а также других медиаторов воспаления, влияющих на продукцию КСФ лейкоцитами (интерлейкины, фактор некроза опухоли). Влияние на эмиграцию может быть опосредовано изменением высвобождения и образования хемотаксических медиаторов воспаления, а также прямым действием на эндотелиальные клетки и лейкоциты крови, нарушением их адгезивности и других свойств и хемотаксиса лейкоцитов [8].

Выводы

1. Низкоинтенсивное γ -излучение в дозах 0,1; 0,5 и 1,0 Гр заметно влияет на лейкоци-

тарную реакцию периферической крови при хроническом воспалении.

2. Наблюдаются дозозависимость радиационного влияния на количество клеток в периферической крови, немедленные и отсроченные эффекты облучения.

3. Наибольшие изменения происходят со стороны количества лимфоцитов, по-видимому, в связи с особой радиочувствительностью лимфоидной ткани, а также зрелых лимфоцитов по сравнению с другими зрелыми лейкоцитами, с хомингом лимфоцитов в костный мозг.

Литература

1. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. гос. ун-та, 1992. 276 с.
2. Справочник по радиационной обстановке и дозам облучения в 1991 г. вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. Под ред. М.И. Балонова. СПб.: Ариадна-Аркадия, 1993. 45 с.
3. Кузьмина Н.С., Сусков И.И., Садовников В.П. и др. Безопасность жизнедеятельности. Экологические системы и приборы 2003; 7: 41–46.
4. Chernobyl 10 years on. Brit. Med. J. 1996; 312: 1052–1053.
5. Ghosh A.K., Hirasawa N., Niki H., Ohuchi K. Cyclooxygenase-2-mediated angiogenesis in carrageenan-induced granulation tissue in rats. J. Pharmacol. and Expt. Ther. 2000; 295: 802–809.
6. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
7. Жербин Е.А., Чухловин А.Б. Радиационная гематология. М.: Медицина, 1989. 176 с.
8. Лупальцов В.И., Цыганенко А.Я., Клименко Н.А. Раны, раневая инфекция и особенности течения раневого процесса в условиях радиации. Харьков: ХГМУ, 2004. 214 с.

ЛЕЙКОЦИТАРНА РЕАКЦІЯ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПРИ ДІЇ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ГАММА-ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

М.О. Клименко, В.В. Золотухін

На моделі хронічного асептичного карагіненового запалення у щурів показано, що низькоінтенсивне γ -випромінювання в дозах 0,1; 0,5 і 1,0 Гр помітно впливає на лейкоцитарну реакцію периферичної крові при хронічному запаленні. Спостерігаються дозозалежність радіаційного впливу на кількість клітин в периферичній крові, негайні та відстрочені ефекти опромінювання. Найбільші зміни відбуваються з боку кількості лімфоцитів, мабуть, у зв'язку з особливою радіочутливістю лімфоїдної тканини, а також зрілих лімфоцитів у порівнянні з іншими зрілими лейкоцитами та хомінгом лімфоцитів у кістковий мозок.

Ключові слова: хронічне запалення, γ -випромінювання, лейкоцитарна реакція.

PERIPHERAL WHITE BLOOD CELL REACTION IN THE LOW-INTENSIVE γ -RADIATION ACTION ON THE BACKGROUND OF CHRONIC INFLAMMATION

N.A. Klimenko, V.V. Zolotukhin

On the model of chronic aseptic carrageenan inflammation-induced it was demonstrated that low-intensity γ -radiation, doses 0.1, 0.5, 1.0 Gr, significantly influenced on peripheral white blood cell reaction at chronic inflammation. Dose-dependent effect on white blood cell amount, as well as immediate and delayed effects of radiation were revealed. The majority of changes were observed in amount of lymphocytes, because of particular radio-sensitivity of lymphoid tissue, as well as mature lymphocytes as compared with other mature white blood cells, and lymphocyte homing to the bone marrow.

Key words: chronic inflammation, γ -radiation, white blood cell reaction.

Поступила 16.02.06

ВПЛИВ ЛЕЙКОЦИТІВ НА ЗГОРТАННЯ КРОВІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1

Н.М. Кононенко

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Проведені дослідження свідчать про значні коагулявальні можливості білих кров'яних тілець, про їхній універсальний вплив на плазмову ланку системи гемостазу. Механізм стимулюючої дії лейкоцитів на процес згортання крові значною мірою пов'язаний з їх тромбoplastичною і антигепариновою дією. Інтактні (незруйновані) лейкоцити на фібринолітичну активність крові не впливають.

Ключові слова: лейкоцити, згортання крові, фібринолітична активність крові.

Згортання крові є сума процесів, що приводять до переходу крові з рідкого стану в желеподібний, тобто до тромбоутворення. У життєдіяльності організму процес тромбоутворення може мати як позитивний, так і негативний характер. З одного боку, завдяки формуванню тромбу при порушенні цілісності кровоносних судин організм захищається від крововтрати, з іншого – тромбоутворення усередині судини веде до порушення кровотоку і трофіки життєво важливих органів і тканин. Серед клітин крові в процесах агрегації й адгезії найкраще вивчена роль тромбоцитів [1]. У середині ХХ ст. з'явилися дослідження, які свідчать про те, що білі кров'яні тіลця також мають згортальні, протизгортальні і фібринолітичні властивості [2]. Між тим існує думка, що лейкоцитарний компонент гемостазу в людини активно й істотно впливає на загальний процес згортання крові і фібринолізу лише у випадку гіперлейкоцитозу (в основному при лейкоемічних лейкозах) [3]. Питання про участь лейкоцитів у згортанні крові при нормальному лейкопоезі не одержало достатнього висвітлення.

Метою даного дослідження стало вивчення впливу незруйнованих (інтактних) лейкоцитів на процес згортання крові в собак.

Матеріал і методи. Експерименти проведені *in vitro* на крові безпородних собак масою 7,5–8,0 кг. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі і вологості повітря. Кров для дослідження брали зі стегнової артерії. Лейкоцити виділяли з верхнього шару формених елементів цитратної крові. Шляхом багаторазового центрифугування і використання розчину хлориду амонію звільнялися від еритроцитів і тромбоцитів. Після промивання лейкоцитів ізотонічним розчином NaCl готували суспензію їх у ізотонічному розчині NaCl. Число лейкоцитів у 1 мкл суспензії коливалося від 4 до 8 тис. У результаті попередньо проведених експе-

риментів нами встановлено, що при більш високому вмісті лейкоцитів (більш 100 тис. в 1 мкл) оцінка коагулявальної функції лейкоцитів утруднена.

Вплив лейкоцитів на час рекальцифікації визначали за методом Н. Bergerhof і L. Rone в модифікації В.П. Балуди і співавт. [4], час тромботесту – за М.А. Котовщиною, споживання протромбіну за М.А. Котовщиною і З.Д. Федоровою [5], тромбіновий час звичайної і гепаринізованої плазми – за модифікованим методом Е. Szirmai [6], активність фібринстабілізуючого фактора – за В.П. Балудою і співавт. [4], фібринолітичну активність крові – за Г.В. Андрієнко [6]. У досліджувані проби вносили по 0,1 мкл (при визначенні фібринолізу 0,5 мкл) суспензії лейкоцитів, у контрольні – аналогічну кількість ізотонічного розчину NaCl. Дослідження проведені у власній цитратній плазмі з низьким вмістом тромбоцитів. Статистичну обробку даних проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Лейкоцити інтактних собак мають виражену коагулявальну активність у порівнянні з ізотонічним розчином NaCl (таблиця). Причому коагулявальний ефект лейкоцитів залежить від їхнього числа в досліджуваній суспензії. У спеціальній серії досліджень нами встановлено, що навіть невелике число лейкоцитів (1500 у 1 мкл суспензії) має високу коагулявальну активність: час рекальцифікації скорочувався в середньому на 27 %, час розвитку максимального ступеня тромботесту – на 33,3 % у порівнянні з контролем.

У присутності лейкоцитів (1500 у 1 мкл суспензії) підсилювався процес споживання протромбіну на 13 %, що свідчило про вміст у них тромбoplastичних сполук. Лейкоцити мають антитромбінову властивість, оскільки вони подовжують тромбіновий час негепаринізованої плазми на 33 % у порів-

Коагулявальні властивості лейкоцитів собак

Умови досліджу	Ізотонічний розчин NaCl (контроль)	Кількість лейкоцитів у 1 мкл суспензії	
		1500	5900
Час рекальцифікації, с	93,0±5,2	68,0±2,0*	61,0±1,2*
Час тромботесту, хв	3,9±0,2	2,6±0,4*	2,0±0,3*
Споживання протромбіну, с	84,0±2,2	95,2±1,6*	101,0±1,5*
Тромбіновий час, с	18,0±0,8	23,9±1,1*	27,8±1,0*
Тромбіновий час гепаринізованої плазми, с	23,0±1,2	16,0±0,7*	13,0±0,5*
Активність фібринази, %	80,0±2,3	89,0±2,1*	94,0±3,1*
Фібринолітична активність, %	16,0±0,9	16,0±1,4	15,0±1,5

* p<0,05.

нанні з ізотонічним розчином NaCl. Цією властивістю вони відрізняються від тромбоцитів і особливо від еритроцитів, які, за нашими даними і даними літератури, скорочують його [7]. З іншого боку, тромбіновий час попередньо гепаринізованої плазми при додаванні лейкоцитів істотно скорочувався (на 30 %) у порівнянні з контролем. Це свідчило про високу антигепаринову активність білих кров'яних тілець. Під впливом лейкоцитів підвищувалась активність фібринстабілізуючого фактора на 11 %, що підтверджує не тільки прискорення утворення нерозчинного фібринового згустка, але й підвищення його резистентності до розчинювальної дії щавлевокислої сечовини.

Зі збільшенням числа лейкоцитів у досліджуваній суспензії (5900 у 1 мкл суспензії) підвищувалася загальна коагулявальна активність лейкоцитів, про що свідчило скорочення часу рекальцифікації на 34 %, а часу тромботесту на 51,3 % у порівнянні з ізотонічним розчином NaCl.

Поряд із підвищенням загальної коагуляльної здатності білих кров'яних тілець, зростала їх тромбoplastична, антигепаринова і фібринстабілізуюча активність. Так, споживання протромбіну зростало на 20 %, тромбіновий час попередньо гепаринізованої плазми скорочувався на 43,5 %, активність фібринази зростала на 17,5 % у порівнянні з ізотонічним розчином NaCl.

Отже, механізм стимулюючого впливу лейкоцитів на процес згортання крові значною мірою пов'язаний з їхньою тромбoplastичною та антигепариною дією. У більшості випадків нами просліджувалась пря-

ма залежність між загальною коагуляльною активністю лейкоцитів, з одного боку, та їх тромбoplastичним і антигепариновим впливом, з іншого. Лейкоцити з більш високою загальною коагуляльною активністю виявляли, відповідно, і велику тромбoplastичну й антигепаринову здатність. Коагулявальні властивості лейкоцитів деякою мірою залежать від їхніх антитромбінових властивостей. Проведеними дослідженнями встановлено, що лейкоцити подовжують тромбіновий час негепаринізованої плазми і виявляють антитромбінову дію при взаємодії з тромбіном слабкої активності.

Звертає на себе увагу певна залежність між антитромбіною і антигепариною активністю. Більш високий антикоагулянтний ефект лейкоцитів спостерігався при зниженні їхнього антигепаринового впливу.

Відомо, що лейкоцити мають різноманітні фактори, які впливають на фібринолітичну активність крові [8]. Однак дані [9] свідчать про те, що лише зруйновані лейкоцити виявляють фібринолітичну активність. Наші дослідження підтверджують ці дані, оскільки лізис фібринового згустка в присутності інтактних лейкоцитів вірогідно не змінювався в порівнянні з контролем.

Отже, наведені результати свідчать про значні коагулявальні можливості лейкоцитів, їхній універсальний вплив на плазмову ланку системи гемостазу. Інтактні (незруйновані) лейкоцити впливають на процес згортання крові внаслідок тромбoplastичної і антигепариною активності і не впливають на фібринолітичну активність крові.

Література

1. Макаров В.А. Патология гемостаза. Патол. физиол. и эксперим. терапия 1998; 4: 40–48.
2. Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. М.: Медицина, 1974. 56 с.

3. Грицюк А.И., Амосова Е.Н., Грицюк И.А. Практическая гемостазиология. К.: Здоров'я, 1994: 113–114.
4. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980. 313 с.
5. Макаров В.А., Козинец Г.М., Арутамян Ю.С., Ащуров Г.Д. Исследование системы крови в клинической практике. Под ред. Г.И. Козинца, В.А. Макарова. М.: Триада-Х, 1997. 480 с.
6. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987. 368 с.
7. Ашмарин И.П., Ткаченко С.Б., Рудько И.А. Влияние дефенсина на функциональную активность тромбоцитов. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993; 115, 1: 23–25.
8. Шиффман Ф. Дж. Патология физиология крови. Пер. с англ. М.–СПб.: БИНОМ–Невский диалект, 2001. 448 с.
9. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. (Нормальные и нарушенные функции системы гемостаза, клинико-лабораторная диагностика кровотечений, тромбозов и ДВС-синдрома). Минск: Беларусь, 1991. 302 с.

ВЛИЯНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ. СООБЩЕНИЕ 1

Н.Н. Кононенко

Проведенные исследования свидетельствуют о значительных коагулирующих возможностях белых кровяных телец, об их универсальном влиянии на плазменное звено системы гемостаза. Механизм стимулирующего действия лейкоцитов на процесс свертывания крови в значительной мере связан с их тромбопластическим и антигепариновым действием. Интактные (неразрушенные) лейкоциты не влияют на фибринолитическую активность крови.

Ключевые слова: лейкоциты, свертывание крови, фибринолитическая активность крови.

INFLUENCE OF LEUKOCYTES ON COAGULATION OF A BLOOD IN EXPERIMENT. REPORT 1

Н.М. Кононенко

The established investigations state the considerable coagulable opportunities of leukocytes, about their universal influence on a plasma part of the system of a hemostasis. The mechanism of stimulating activity of leukocytes on process of coagulation of a blood appreciably is interlinked with their thromboplastic and antiheparinic activity. The intact (undistorted) leukocytes don't influence on fibrinolytic activity of a blood.

Key words: leukocytes, coagulation of a blood, fibrinolytic activity of a blood.

Поступила 28.12.05

ВЛИЯНИЕ СТРЕСС-ОРГАНИЗУЮЩЕЙ РЕАКЦИИ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНИЯ У ПОТОМСТВА КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР

Т.П. Мозговая

Харьковский государственный медицинский университет

На двух поколениях крыс «родители» и «потомство» проведено моделирование стресс-организующей реакции. Изучено влияние пре- и постнатального стресса в формировании поведения у потомства. Выявлено, что в общей структуре поведения у подопытного потомства доминировали пассивно-оборонительные формы поведения. Наименее агрессивными были потомки от стрессированной матери. Потомство обоих стрессированных родителей отставало в массе тела от сверстников, инертные животные демонстрировали искаженные формы поведения с непредсказуемым исходом, гиперактивные – безынициативность и отсутствие эмоциональности.

Ключевые слова: *потомство крыс, стресс, формирование поведения.*

Проблема влияния стрессовой реакции на организм в настоящее время приобрела важное значение и признана одним из актуальных направлений современной медицины. Особенно ярко дезорганизующая роль стрессогенного воздействия проявляется в периоды возрастных кризов, в частности в подростковом [1]. В этот период воздействие внутренних и внешних факторов имеет особое значение для формирования основных поведенческих установок, социализации ребенка, формирования личности в целом. Пубертатная нейроэндокринная перестройка и сопутствующий ей гормональный дисбаланс predispose к нарушению высших психических функций и, в частности, поведенческих феноменов, как наиболее чувствительных к колебаниям уровня гормонов в крови [2]. Хронический стресс приводит к нарушению гомеостаза, в том числе и нейровегетативного, связанного с поведенческими и эмоциональными реакциями [3], поэтому адаптационная реакция организма к воздействию стресс-факторов проявляется не только комплексом физиологических и биохимических сдвигов, но и изменением поведения [4, 5]. Известно, что поведение формируется в результате интеграции многих составляющих, которые сложно поддаются учету, однако можно выделить и изучить отдельные компоненты [6]. Функциональная система поведенческого акта являет собою единство информационных и энергетических отношений между элементами целостной системы организма. Тем самым осуществляется специфическая интеграция вегетативных и моторно-поведенческих регуляторных процессов [7].

Среди методологических подходов, используемых для изучения этиологии и пато-

генетических механизмов психических и поведенческих расстройств, важное место занимают экспериментально-биологические исследования. Особое значение эти исследования приобретают в практике подростковой психиатрии, поскольку именно этот возраст подвержен поведенческим девиациям. Проведение эксперимента – моделирование стресс-организующей реакции – было продиктовано ограниченной возможностью подобных исследований на человеке и необходимостью установления общих закономерностей патогенетических механизмов формирования изменений в организме в условиях все возрастающего стрессогенного воздействия. При исследовании исходили из принципа единства биологического и психического в современной психиатрии. Одновременно понятна неоднозначность экстраполирования полученных результатов на человека, однако представлять интерес для науки и практики эти данные могут.

Изложенное определяет актуальность настоящего исследования, целью которого было изучение влияния пре- и постнатального стресса на формирование поведения у потомства первого поколения крыс линии Вистар.

Материал и методы. В эксперименте были использованы 50 половозрелых крыс линии Вистар (30 самок массой 190–260 г и 20 самцов массой 230–350 г), подвергнутых воздействию стресс-запускающего фактора и объединенных в семейные пары для получения потомства. Две опытные группы, состоящие из 10 самок и 6 самцов каждая, стали экспериментальной моделью следующих семейных ситуаций: 1-я – стресс испытывает только мать; 2-я – стресс испытывают оба будущих родителя. Третья группа (10 самок

и 6 самцов) – контрольная. Стресс вызывали путем внутрибрюшинного введения 0,5 мл 0,1% -ного раствора адреналина [8]. Родителям крыс контрольной группы внутрибрюшинно вводили 0,5 мл дистиллированной воды. Внутрибрюшинные инъекции проводили пятикратно с интервалом 2–5 дней в течение 28 дней. Программа стресс-организующей реакции была построена таким образом, что чередование повторных инъекций не имело определенной закономерности, что напоминает стресс в жизни. Именно такое воздействие создает «неопределенную» экспериментальную ситуацию, в которой у животного возникают трудности в формировании адаптивных временных связей, что является основным условием возникновения эмоционально-стрессового состояния [9]. Использованная в данном исследовании модель стресс-организующей реакции была избрана нами преднамеренно, как щадящая, во избежание самопроизвольного прерывания беременности у самок. В последующем 10 самок 1-й группы дали потомство в количестве 95 новорожденных особей, из них 40 самцов и 55 самок. Потомками самок 2-й группы явились 89 крысят – 43 самца и 46 самок. Потомками 3-й группы стали 92 новорожденных, из них 44 самца и 48 самок. В 2-недельном возрасте потомство было тестировано в «открытом поле» [10]. В последующем с целью изучения роли стрессогенного фактора в формировании поведенческих феноменов у полученного потомства на протяжении 1 мес провели моделирование стресс-организующей реакции согласно описанной

схеме и повторное тестирование с помощью методики «открытое поле», позволяющей оценить безусловно-рефлекторное поведение и эмоциональное состояние животных. Исследование проводили в одно и то же время суток – с 9 до 13 часов, в одних и тех же световых и температурных условиях. В течение 3 мин наблюдали поведение животного, помещенного в центр круга, изучая его двигательную активность путем подсчета количества пересеченных квадратов, вставаний на задние лапы, обследований, умываний, а также количества уринаций и дефекаций. Характерными проявлениями пассивно-оборонительного поведения у крыс при помещении их в новую, необычную обстановку является вегетативная реакция в виде уринаций и дефекаций, а также измененный уровень двигательной активности [10]. Реакции уринации и дефекации в литературе определены термином «эмоциональность», двигательная активность – термином «амбуляция». Горизонтальная двигательная активность исследуется путем подсчета количества пересеченных квадратов, вертикальная (реринг) – путем подсчета количества вставаний на задние лапы. Исследовательскую деятельность отражает показатель «количество обследований» – животное «изучает» специально предусмотренные в полу отверстия. Груминг определяется по количеству умываний животного и расценивается как «поведение комфорта». Кроме названных показателей, в процессе исследования контролировали массу животных. Группы опытного потомства были обозначены как 1-я

Таблица 1. Масса тела и значения поведенческих показателей

Группа	Воздействие	Масса тела, г	Количество	
			пересеченных квадратов	вставаний
1-я	До	77,10±2,64	36,10±5,11	1,43±0,53
	После	114,00±3,57**	13,10±5,09*	0,29±0,18*
2-я	До	54,40±3,84	32,40±3,97	1,94±0,34
	После	84,10±5,23*	26,80±3,29*	0,44±0,13*
3-я	До	58,60±2,85	32,50±2,23	1,72±0,30
	После	87,60±4,41*	19,60±2,75*	0,44±0,20*

Примечание. Здесь и в табл. 2–6. * p<0,05; ** p<0,01; достоверность различий до и после воздействия.

Таблица 2. Масса тела и значения поведенческих показателей

Группа	Масса тела, г	Количество	
		пересеченных квадратов	вставаний
1А	124,00±5,86*	32,30±1,71*	1,61±0,44*
2А	103,00±8,61*	32,90±3,00*	1,76±0,29*
3А	75,00±6,22*	36,10±3,85*	1,43±0,25*

и 2-я, а 3-я группа была контрольной. Второй помет потомков не был подвергнут моделированию стресс-организующей реакции (интактные животные). Его группы были обозначены как 1А, 2А, 3А. В ходе тестирования в «открытом поле» все потомство было разделено на активных и пассивных по показателю локомоторных актов.

Полученные результаты обработаны статистически с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Оценивая полученные результаты, следует отметить рост массы тела животных всех трех групп. Это можно объяснить тем, что для подросткового возраста характерны быстрый рост и прибавка массы. Изначально наиболее подвижным было потомство 1-й (горизонтальная активность) и 2-й (реринг) групп. Двигательная активность животных всех групп после воздействия стресс-организующего фактора снизилась (табл. 1) в 1-й группе на 64 и 81 % (соответственно горизонтальная и вертикальная активность), во 2-й – на 17 и 77 %, в 3-й – на 40 и 74 %. Снижение показателя исследовательской активности наблюдалось только у потомства 1-й группы (на 43 %), возрастание этого показателя – во 2-й (на 57 %) и 3-й (на 33 %) группах. Подавление груминга наблюдалось у всех потомков. Сравнительный анализ вегетативных проявлений свидетельствовал о повышении вегетативного реагирования во всех трех группах исследуемых животных: в 2 раза в 1-й и 2-й и в 3,5 раза в 3-й группе. Оценивая показатели потомства интактных групп – 1А, 2А и 3А

(табл. 2), следует отметить, что двигательная активность этих животных совпадала с таковой в опытных группах до воздействия стресс-организующего фактора.

Исследовательская активность и груминг интактных потомков значительно превышали эти же показатели в сравниваемых группах до и после воздействия моделированного стресс-организующего фактора, что является хорошим прогностическим признаком, а вегетативные проявления превалировали в группах подопытного потомства.

Сравнительный анализ поведенческих характеристик в общей выборке «подопытное потомство» свидетельствовал, что наименее агрессивными были потомки 1-й группы в отличие от потомства 2-й и 3-й групп, у которых отмечалась тенденция к агрессии. В то же время во всех трех группах животных прослеживалась эмоциональная напряженность. По показателю двигательной активности уровень локомоторной деятельности активных потомков 1-й группы после стрессорного воздействия уменьшился втрое, в два раза снизилась вертикальная активность и в пять раз уменьшилась исследовательская деятельность (табл. 3). Прослеживалось нарастание вегетативного возбуждения и полное отсутствие груминга у всех потомков (активных и пассивных) 1-й группы как до, так и после воздействия стресс-организующего фактора. В этой же группе обращает на себя внимание тот факт, что у пассивных потомков, независимо от стрессорного воздействия, отмечался минимальный уровень локомоторных актов и полностью

подопытного и контрольного потомства в «открытом поле»

обследований	умываний	уринаций	дефекаций
1,00±0,44	0	0	0
0,57±0,30*	0	0,14*	1,43±0,48*
0,56±0,20	0,25±0,11	0,06	0,38±0,13
0,88±0,26*	0,06*	0,13±0,09*	0,44±0,16*
0,48±0,15	0,36±0,13	0,08±0,06	0,44±0,12
0,64±0,18*	0,28±0,15*	0,28±0,09*	0,92±0,16*

интактного потомства в «открытом поле»

обследований	умываний	уринаций	дефекаций
1,67±0,26*	0,33±0,18*	0,11±0,08*	1,17±0,26*
1,41±0,27*	0,94±0,42*	0,06*	0,29±0,17*
1,50±0,31*	0,43±0,17*	0,14±0,10*	0,43±0,14*

отсутствовали все другие виды деятельности. Подобное реагирование заслуживает рассмотрения с позиций возникновения задержанного торможения и развития субступорозного состояния. Из всех исследуемых потомков именно эти животные проявили свое поведенческое реагирование наиболее неадекватным образом. Подопытные потомки 2-й группы значительно отставали в весе от своих сверстников (особенно пассивные). Именно они (пассивные) отреагировали на воздействие стрессового фактора сочетанием агрессивности и вегетативного возбуждения, что относится к разряду искаженного поведения с непредсказуемостью исхода. Активные потомки этой группы выглядели не-

агрессивными, безынициативными и безэмоциональными, что в жизни напоминает «полевое» поведение. Динамика поведенческих характеристик потомков 3-й группы в процессе эксперимента была более плавной и мягкой. Локомоторная деятельность активных животных снизилась вдвое, пассивных – на 19 %, при этом активизировалась вертикальная активность среди активных – на 20 %, среди пассивных – на 43 %, уменьшился уровень исследовательской деятельности, но сохранился груминг, причем у пассивных он возрос. Вегетативные изменения носили компенсаторный характер, и в целом поведенческие стереотипы активных и пассивных потомков 3-й группы демонстриро-

Таблица 3. Масса тела и значения поведенческих показателей активного

Группа	Воздействие	Масса тела, г	пересеченных квадратов
1-я	активные	До	41,20±1,11
		После	14,30±5,85*
	пассивные	До	6,00±0,01
		После	6,00±0,02*
2-я	активные	До	43,20±1,92
		После	22,10±3,18*
	пассивные	До	19,30±1,65
		После	30,80±8,02*
3-я	активные	До	40,70±2,05
		После	20,20±3,99*
	пассивные	До	23,60±1,96
		После	19,00±3,95*

Таблица 4. Масса тела и значения поведенческих показателей активного

Группа	Масса тела, г	Количество	
		пересечённых квадратов	вставаний
1А	активные	37,70±1,91	1,67±0,44
	пассивные	27,00±1,03*	1,67±0,29*
2А	активные	43,60±3,11	1,63±0,38
	пассивные	23,40±1,62*	1,22±0,40*
3А	активные	46,90±2,85	2,14±0,40
	пассивные	25,30±4,18*	0,85±0,34*

вали вариант формирования адаптационных механизмов.

Интактное потомство, на первый взгляд, по своим поведенческим показателям во многом напоминало животных 1, 2 и 3-й групп до воздействия стресс-организующего фактора (табл. 4). Разделение их на активных и пассивных определило некоторые акценты: активные потомки всех трех групп имели меньшую массу тела в 1А группе на 8 %, в 2А – на 31 %, в 3А – на 6 %. Активные потомки 1А группы сочетали гиперподвижность с вегетативным напряжением, то есть склонность к агрессии в сочетании со страхом, что и создает условия непредсказуемости поведенческих феноменов. Активные по-

томки 2А и 3А групп представляли высокую угрозу как склонные к агрессии. Пассивные потомки в своих поведенческих проявлениях были более гармоничны, сохраняя при этом определенный уровень вегетативного напряжения, который у потомков 3А группы оказался самым высоким. Исследовательская деятельность как показатель адаптации к изменяющимся условиям окружающей среды имела самый высокий показатель у пассивных потомков 2А группы, у них же наблюдался самый высокий уровень груминга. Можно предположить, что эти потомки оказались наименее уязвимыми к воздействию стресс-организующего фактора у родителей в анамнезе. В процессе исследования

и пассивного подопытного потомства в «открытом поле»

Количество				
вставаний	обследований	умываний	уринаций	дефекаций
1,17±0,47	1,67±0,56	0	0	0
0,66±0,33*	0,33±0,21*	0	1,17±0,17*	1,50±0,56*
0	0	0	0	0
0	0	0	0	1,00±0,21*
0,60±0,31	2,40±0,43	0,40±0,16	0,10	0,50±0,17
0,60±0,27*	0,50±0,17*	0	0,10*	0,50±0,17*
0,50±0,29	1,50±0,65	0	0	0,25±0,25
1,75±0,63*	0,25*	0,25*	0,25*	0,50±0,50*
0,38±0,14	2,62±0,43	0,62±0,21	0,08±0,08	0,31±0,13
0,46±0,22*	0,69±0,37*	0,39±0,24*	0,23±0,12*	0,92±0,24*
0,58±0,29	0,75±0,18	0,08±0,08	0,08±0,08	0,58±0,19
0,83±0,30*	0,17±0,11*	0,17±0,17*	0,33±0,14*	0,92±0,23*

и пассивного интактного потомства в «открытом поле»

обследований	умываний	уринаций	дефекаций
1,78±0,66	0,44±0,29	0,11	1,44±0,44
1,44±0,60*	0,22±0,22*	0,11*	0,89±0,26*
1,38±0,32	0,50±0,33	0	0,13
2,11±0,46*	1,33±0,75*	0,11*	0,44±0,29*
1,43±0,37	0,57±0,20	0	0,29±0,18
1,43±0,37*	0,29*	0,29±0,18*	0,57±0,20*

неизбежно возник вопрос гендерных поведенческих различий у потомков. Выявилось, что подопытное потомство женского пола 1-й группы отреагировало на воздействие стресс-организующего фактора снижением двигательной и познавательной активности и нарастанием вегетативного возбуждения (табл. 5). Потомки мужского пола этой же группы вели себя очень заторможенно во всех видах деятельности. Груминг отсутствовал у всех животных данной группы вне зависимости от пола и воздействия стрессового фактора. Женское потомство 2-й группы выявило усиление локомоторной активности и познавательной деятельности на фоне вегетативного напряжения. Можно предположить, что в сложившихся условиях организм стремится к запуску адаптационных механизмов, но повреждающее воздействие стрессовой реакции на двигательные и вегетативные центры препятствует этому. Потомки мужского пола этой же группы не проявляют признаков адаптации к изменившимся условиям, двигательная и познавательная деятельность снижена на фоне возросших тревоги и стра-

ха. Потомки 3-й группы проявили признаки активации к образованию адаптационных механизмов, при этом у особей женского пола активация выше. Несостоятельность вегетативной регуляции потомков мужского пола является сдерживающим фактором активации адаптационных механизмов. Потомство 1А группы отличалось высоким уровнем двигательной активности и вегетативной напряженности (табл. 6), причем особи женского пола были более подвижны (а значит и агрессивны), а потомки мужского пола – более «вегетативны». Женские потомки проявляли повышенное любопытство (познавательная деятельность), мужские – чувствовали себя в незнакомой обстановке несколько увереннее и комфортнее (показатель груминга). У потомства мужского пола 2А группы наблюдался высокий уровень двигательной и познавательной активности, который придавал чувство уверенности и создавал почву для активно-оборонительных действий. Женское потомство этой группы демонстрировало высокий уровень эмоционального напряжения и попытки неагрессивного

Таблица 5. Гендерные особенности массы тела и поведенческих

Группа	Пол	Воздействие	Масса тела, г	пересеченных квадратов
1-я	Жен.	До	75,00±3,50	29,70±1,18
		После	106,70±4,10*	20,70±3,19*
	Муж.	До	78,60±2,90	41,00±2,67
		После	118,80±5,10*	7,50±0,16*
2-я	Жен.	До	55,00±3,30	27,40±4,11
		После	85,00±4,20*	29,30±3,11*
	Муж.	До	53,60±2,70	38,70±2,06
		После	82,60±5,30*	23,40±1,97*
3-я	Жен.	До	56,20±3,10	33,20±3,94
		После	82,20±4,66*	26,30±1,89*
	Муж.	До	61,30±2,18	31,75±4,08
		После	89,20±1,59*	12,42±1,23*

Таблица 6. Гендерные особенности массы тела и поведенческих

Группа	Пол	Масса тела, г	Количество	
			пересеченных квадратов	вставаний
1А	Жен.	107,50±6,12	35,90±3,07	2,25±0,96
	Муж.	137,50±5,16*	29,50±2,68*	1,10±0,14*
2А	Жен.	95,00±1,98	27,20±2,01	1,40±0,87
	Муж.	106,70±2,84*	35,40±4,37*	1,92±0,69*
3А	Жен.	73,60±1,04	37,40±6,51	1,63±0,47
	Муж.	76,70±1,00*	34,30±5,07*	1,17±0,38*

выхода из незнакомой ситуации. Женское потомство 3А группы оказалось самым двигательным активным, с высоким уровнем познавательной деятельности, низким уровнем эмоционального напряжения и тенденцией к активному поиску выхода из ситуации. В противоположность им, мужское потомство этой группы отличалось высоким уровнем вегетативных проявлений и локомоторных актов. В целом к активно-оборонительной деятельности было склонно потомство женского пола 1А и 3А групп и потомство мужского пола 2А группы; потомство мужского пола 1А группы выявило высокий уровень вегетативного напряжения, что обеспечивает стратегию пассивно-оборонительного поведения. Выявленная «эмоциональность» отражает степень «социализированности» животных.

Выводы

1. Пренатальный и постнатальный стресс вызывает нарушение вегетативного регулирования и сложной двигательной активности у потомства, что свидетельствует о несо-

стоятельности центральных механизмов структур головного мозга.

2. В выборке «подопытное потомство» в общей структуре поведения доминировали пассивно-оборонительные формы, при которых высокая эмоциональная напряженность и страх способствуют стремлению животного к выходу из ситуации. Наименее агрессивными были потомки от стрессированной матери, пассивные потомки этой группы демонстрировали состояние запредельного торможения как наиболее неадекватное поведенческое реагирование. Потомство от обоих стрессированных родителей имело наименьшую массу тела, пассивные животные проявляли искаженные формы поведения в виде сочетания агрессии с вегетативным возбуждением и непредсказуемым исходом, активные – были неагрессивными, безынициативными и безэмоциональными. Потомки родителей контрольной группы демонстрировали формирование адаптационных механизмов.

3. У подопытного потомства мужского пола преобладала локомоторная торпидность на фоне вегетативного возбуждения,

показателей подопытного потомства в «открытом поле»

Количество				
вставаний	обследований	умываний	уринаций	дефекаций
1,00±0,31	1,00±0,45	0	0	0
0,34±0,10*	0,67±0,26*	0	0,33±0,11*	0,67±0,08*
1,75±0,44	1,00±0,19	0	0	0
0,25±0,08*	0,50±0,21*	0	0	2,00±0,51*
1,39±0,76	0,22±0,14	0,11±0,07	0	0,33±0,11
0,44±0,25*	1,13±0,52*	0	0,11*	0,22±0,07*
2,00±0,63	0,85±0,27	0,43±0,12	0,14±0,08	0,43±0,04
0,43±0,19*	0,29±0,11*	0,14±0,06*	0,14±0,06*	0,71±0,13*
1,77±0,81	0,46±0,32	0,31±0,09	0,08±0,02	0,23±0,01
0,46±0,06*	0,69±0,41*	0,38±0,11*	0,08*	1,00±0,24*
1,67±0,28	0,50±0,14	0,42±0,21	0,08±0,01	0,67±0,19
0,42±0,15*	0,58±0,21*	0,17±0,06*	0,50±0,12*	0,83±0,27*

показателей интактного потомства в «открытом поле»

обследований	умываний	уринаций	дефекаций
1,88±0,58	0,25±0,08	0,13±0,01	0,63±0,11
1,50±0,36*	0,50±0,13*	0,20±0,07*	1,50±0,97*
1,20±0,17	0,40±0,01	0	0,60±0,23
1,50±0,29*	1,17±0,98*	0,08±0,08*	0,17±0,09*
1,50±0,29	0,50±0,07	0,05±0,01	0,38±0,03
1,50±0,29*	0,50±0,07*	0,17±0,11*	0,50±0,01*

что характеризует их как склонных к пассивно-оборонительным формам поведения. Потомство женского пола отреагировало на пре- и постнатальный стресс склонностью к активно-оборонительному поведению, предполагающему агрессию, при этом стрессирование обоих родителей порождает более высокий уровень агрессии. Высокая «эмоциональность» животных свидетельствует о вегетативной рассогласованности и склонности к невротизации всех подопытных потомков. У потомства контрольной группы формировались адаптационные реакции, которые были выше и стабильнее у потомков женского пола; высокий уровень вегетативного возбуждения явился сдерживающим фактором развития адаптационной реакции у потомства мужского пола этой группы.

Литература

1. Бачериков Н.Е., Воронцов М.П., Петрюк П.Т., Цыганенко А.Я. Эмоциональный стресс в этиологии и патогенезе психических и психосоматических заболеваний. Харьков: Основа, 1995. 276 с.
2. Кустов Д.Ю., Слюсарев А.А., Рахиа-Слюсарева Е.А. и др. Особенности груминга у крыс с овариальной недостаточностью и при различных вариантах ее коррекции. *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти* 2005; 1, 1 (додаток): 61.
3. Коломийчук Т.В., Карнов Л.М. Влияние хронического ситуационного стресса на функциональное состояние нервной системы крыс. Там же: 51.
4. Губарева Е.В. Модификация адаптивного поведения потомства 1 и 2 поколения от матерей, страдавших гиперкортицизмом: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2003. 18 с.
5. Акулова В.К., Пивина С.Г., Ордян Н.Э. Нейроэндокринные механизмы действия пренатального стресса на гормональные функции и поведение крыс: Тез. докл. VII Всерос. конф. «Нейроэндокринология-2005». СПб., 2005: 9.
6. Крушинский Л.В. Формирование поведения животных в норме и патологии. М.: МГУ, 1960. 264 с.
7. Вальдман А.В., Козловская М.М., Медведев О.С. Фармакологическая регуляция эмоционального стресса. М.: Медицина, 1979. 359 с.
8. Горбач Т.В. Динамика состояния регуляторных систем (моноаминов, простагландинов, циклических нуклеотидов) и энергообеспеченности головного мозга и сердца крыс с различной аудиогенной возбудимостью в условиях стресса: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Харьков, 1990. 18 с.
9. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. К.: Здоров'я, 1983. 135 с.
10. Кулагин Д.А., Федоров В.К. Исследование эмоциональности у крыс линий Вистар и Крушинского-Молодкиной методом «Открытого поля». *Генетика поведения*. Л.: Наука, 1969: 35-42.

ВПЛИВ СТРЕС-ОРГАНІЗУЮЧОЇ РЕАКЦІЇ НА ФОРМУВАННЯ ПОВЕДІНКИ У НАЩАДКІВ ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР

Т.П. Мозгова

На двох поколіннях щурів «батьки» і «нащадки» проведено моделювання стрес-організуючої реакції. Вивчено вплив пре- та постнатального стресу у формуванні поведінки у нащадків. Виявлено, що в загальній структурі поведінки у піддослідних нащадків домінували пасивно-оборонні форми. Найменш агресивними були нащадки від стресованої матері. Нащадки обох стресованих батьків відставали у масі тіла від однолітків, інертні тварини виявляли викривлені форми поведінки з непередбаченим результатом, гіперактивні – безініціативність і беземоційність.

Ключові слова: нащадки щурів, стрес, формування поведінки.

EFFECTS OF STRESS-ORGANIZING REACTION ON FORMING OF BEHAVIOUR IN OFFSPRINGS OF WAG RATS

T.P. Mozgovaya

Modelling of stress-organizing reaction was performed in two generations of rats – «parents» and «offsprings». Effects of prenatal and postnatal stress in forming of behaviour in «offsprings» were researched. It was revealed that in «offsprings» the passive-defensive forms of behaviour dominated in general structure of behaviour. The least aggressive were the offsprings of stressed rat-mothers. The offsprings whose both parents were stressed had a less body weight than their coevals, inert animals produced distorted forms of behaviour with unpredicted outcome, hyperactive ones expressed lack of initiative and deficiency of emotions.

Key words: rats «offsprings», stress, forming of behaviour.

Поступила 20.01.06

НЕОКОРТИКАЛЬНО-ЛІМБІЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНИХ СТАНІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ СОМАТОФОРМНИХ РОЗЛАДІВ

С.П. Кравцова

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

Розглянуто особливості формування пароксизмальної активності в умовах моделювання соматоформних розладів у щурів на основі хронічного гепатиту. Показано, що для електрогенезу мозку щурів при моделюванні соматоформних порушень характерна наявність пароксизмів, різних за структурою, тривалістю і локалізацією, з ініціацією в гіпоталамусі та подальшим залученням коркових структур (неокортексу і гіпокампа) з формуванням в них фокуса пароксизмальності, що свідчить про активацію пошуку оптимальної програми функціонування мозку в умовах соматоформного розладу на рівні емоціогенних структур.

Ключові слова: *соматоформні розлади, гепатит, пароксизмальна активність.*

Традиційно дослідження механізмів формування психогенних розладів проводилися в двох принципово різних напрямках – психоцентричному і соматоцентричному. Такі дослідження сприяли виникненню безлічі теорій щодо етіології та патогенезу психосоматичних захворювань (теорія експериментального неврозу І.П. Павлова, психодинамічні теорії, теорія формування «неврозу органа» З. Фрейда, концепція символічної мови органа А. Адлера, концепція «екзогенного типу психічних реакцій» тощо), жодна з яких, однак, не дала вичерпного пояснення психосоматичних розладів. Тому останнім часом прийнято говорити про їхній мультифакторний генез, де кожна із запропонованих теорій пояснює одну із сторін патогенезу психосоматичних розладів [1–3].

Одним із цікавих феноменів невротичних розладів непсихотичного регістру є пароксизми, які, за існуючим уявленням [4], виконують поліфункціональну роль – з одного боку, вони є синдромом, що формує невротичний розлад, з іншого – виступають як адаптивний механізм проявів фізіологічної активності.

Пароксизми, які розглядаються як універсальний механізм реагування мозку на екзогенні та ендогенні стимули [5, 4], імовірно, мають місце і при формуванні психосоматичних порушень, що складають основу соматоформних невротичних розладів. У цьому зв'язку становить інтерес вивчення механізмів пароксизмальних проявів фізіологічної активності при психічних розладах та їх значення і форми в клінічній картині цих розладів.

Метою нашого дослідження було вивчення експериментальних соматоформних розладів та участі в їхньому формуванні пароксизмальної активності.

Матеріал і методи. Дослідження виконані на 25 нелінійних білих щурах-самцях 5–6-місячного віку середньою масою 300 г. Тварин було розподілено на дві групи: 1-ша – тварини з модельним хронічним гепатитом (13); 2-га – контрольна (12). Для отримання моделі хронічного гепатиту [6] тваринам вводили депакін інтрагастрально 1 раз на добу протягом 30 днів в дозі 0,6 мг/100 г маси тварини. Дозу депакіну розраховували, виходячи з початкових терапевтичних доз для людини в перерахунку на 100 г маси тіла [7].

Починаючи з 17-ї доби моделювання хронічного гепатиту тваринам під загальним наркозом (кетамін) стереотаксичним способом вводили довгострокові ніхромові електроди у скляній ізоляції з діаметром неізольованого кінчика 100 мк в структури лімбічної системи мозку (дорсальний гіпокамп, латеральний гіпоталамус), а також спіральні ніхромові електроди епідурально в лобовитім'яну ділянку неокортексу (соматосенсорна кора).

Стереотаксичні координати досліджуваних структур визначали за атласом мозку щурів О. Фіфкової та Д. Маршала [8].

Індиферентний електрод розташовували в кістці носової пазухи. Електричну активність мозку реєстрували на 3–4-ту добу після стереотаксичної операції біполярно на електроенцефалографі EEG 8S («Медикор», Угорщина). Як модель позитивної емоційної поведінки використовували метод самотисти-

муляції позитивних емоціогенних зон латерального гіпоталамуса за методом Дж. Олдса і П. Мілнера [9]. Число натискань педалі реєструвалося на автоматичному лічильнику за 5-хвилинні інтервали протягом 1 год.

На 34-ту добу моделювання гепатиту тварин декапітували і забирали печінку для візуальної оцінки стану тканини органа. Візуальна оцінка стану печінки проводилася протягом 20 хв після забору органа. Під час експерименту враховувалися емоційна поведінка тварин, виразність загальної рухової активності та орієнтовно-дослідницької діяльності.

Результати. Як показав аналіз результатів експерименту, для фонові електричної активності (рис. 1) лобово-тім'яної кори бу-

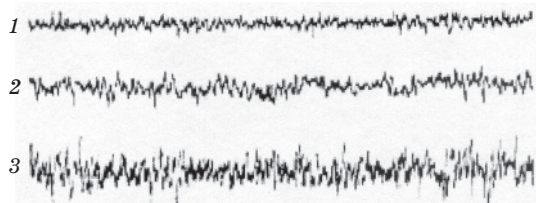


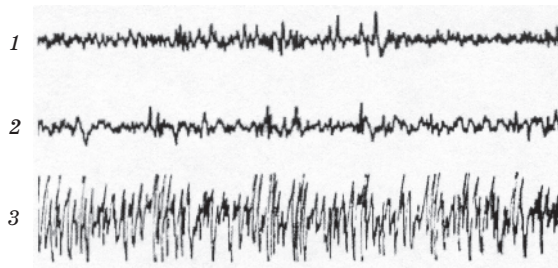
Рис. 1. Фонова електрична активність мозку щура:

1 – неокортекс; 2 – гіпоталамус; 3 – гіпокамп.
Калібрувальний сигнал – 50 мкВ, 1 с

ли характерні змішані повільнохвильові коливання, що складаються з тета- і альфа-хвиль. На цьому фоні спостерігалися поодинокі високочастотні коливання.

На енцефалограмах гіпокампа відзначалася змішана активність із наявністю груп альфа- і тета-коливань. Для електрогенезу гіпоталамуса характерна змішана активність, представлена тета- і поодинокими швидкими хвилями.

Електрична активність головного мозку щурів в умовах хронічного гепатиту характеризувалася десинхронізованою активністю в неокортексі, поліморфною альфа- і тета-активністю, модульованою швидкими хви-



лями у гіпокампі, а також змішаною повільнохвильовою активністю в гіпоталамусі. На цьому фоні відзначалася наявність пароксизмів (рис. 2), різних за структурою, тривалістю і локалізацією: генералізованих, мозаїчних, а також поодиноких. Крім того, структура пароксизмів динамічно змінювалася під час проведення запису електричної активності мозку (рис. 3).

Частота реакції самостимуляції позитивних емоціогенних зон гіпоталамуса тварин контрольної групи в середньому складала 210 натискань за 5 хв, дослідної групи – 250 натискань за 5 хв. Під час самостимуляції тварини здійснювали досить часті грумінги, дефекації, демонстрували різноманітні способи натискання на педаль для самостимуляції.

У ході моделювання хронічного гепатиту у тварин відзначалося підвищення апетиту, без порушення соціальних відносин. При візуальній оцінці тканина печінки інтактних тварин характеризувалася гомогенними забарвленням і структурою, не дуже вираженою капілярною мережею. Тканина печінки тварин з модельованим гепатитом характеризувалася нерівномірним забарвленням, зернистою структурою, а також більш вираженою в порівнянні з контролем капілярною мережею, а також зміною кольору у бік жовтого. Все це свідчить про наявність гепатиту.

Висновки

На експериментальній моделі гепатиту показано, що при соматоформних розладах ініціальну роль у формуванні пароксизмальних станів фізіологічної активності мозку виконують емоціогенні структури гіпоталамуса з подальшим залученням неспецифічної таламо-неокортикальної системи і гіпокампа. Крім того, динамічні зміни просторово-часової організації пароксизмів різного частотного діапазону на фоні десинхронізації в новій корі вказують на пошук адаптивних програм для виходу з патологічного стану.

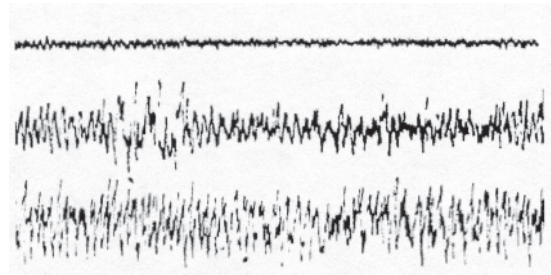


Рис. 2. Електрична активність мозку щура в умовах моделювання соматоформного розладу на основі експериментального гепатиту:

1 – неокортекс; 2 – гіпоталамус; 3 – гіпокамп. Калібрувальний сигнал – 50 мкВ, 1 с

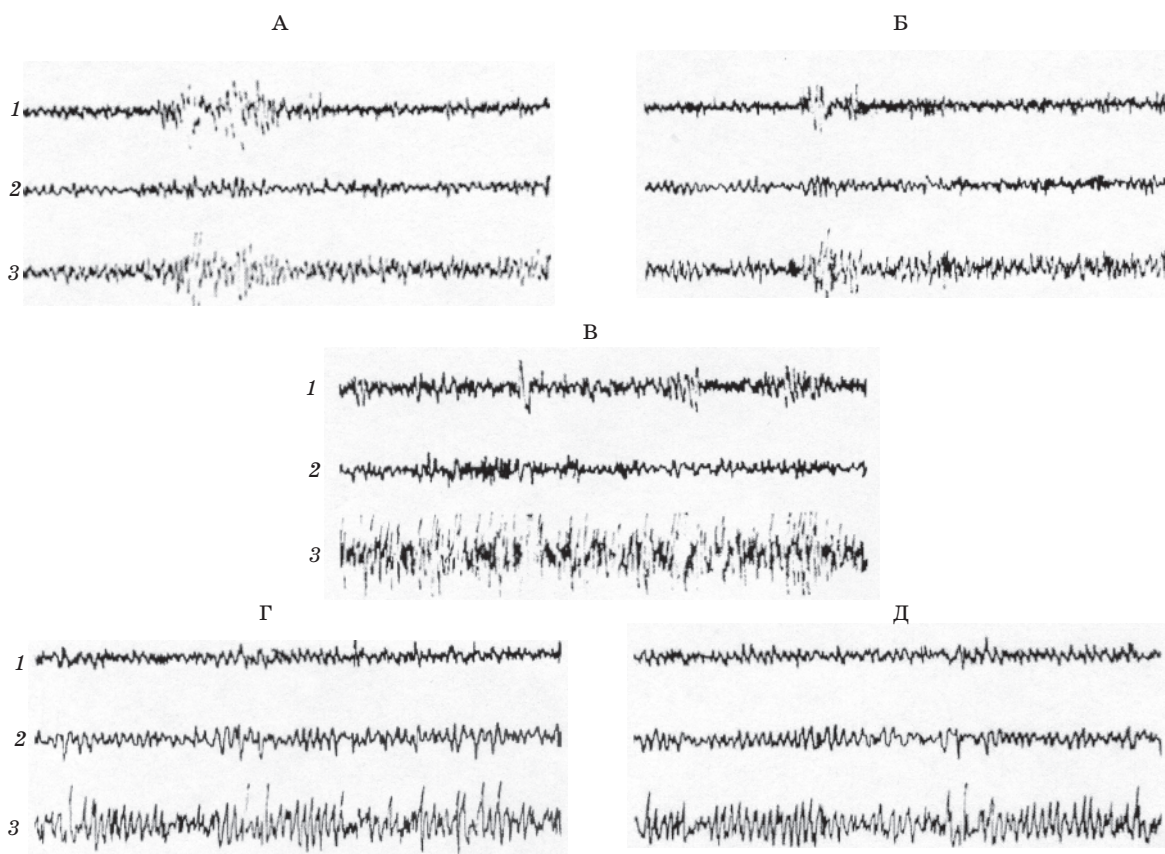


Рис. 3. Електрична активність мозку щура в умовах моделювання соматоформного розладу на основі експериментального гепатиту:

А, Б, В – динаміка пароксизмальної активності щура № 6; Г, Д – щура № 10.
1 – неокортекс; 2 – гіпоталамус; 3 – гіпокамп. Калібрувальний сигнал – 50 мкВ, 1 с

Література

1. *Шогап А.Н.* Проблемы сознания. М.: Наука, 1996: 73–84.
2. *Михайлов Б.В., Сарвір І.М., Баженов О.С., Мірошніченко Н.В.* Соматоформні розлади – сучасна загально-медична проблема. Укр. мед. часопис 2003; 3 (35): 43–77.
3. *Мороз С.Н.* Психосоматические состояния (классификация, клиника, принципы терапии). Вісн. психіатрії та психофармакотерапії 2005; 1 (17): 87–89.
4. *Марута Н.П., Воробьева Т.М., Колядко С.П.* Системно-биологический подход к проблеме пароксизмальных состояний при невротических расстройствах. Укр. вісн. психоневрол. 2000; 8, 3 (25): 64–67.
5. *Вейн А.М., Воробьева О.В.* Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 1999; 99, 12: 8–12.
6. *Садовникова И.В., Садовникова В.В., Снопина Л.Б.* Морфофункциональные аспекты регенерационной терапии при медикаментозном гепатите. Н. Новгород: Нижегородск. мед. журн. 2003; 1: 8–12.
7. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. В 2 т. Харьков: Торсинг, 1997. Т. 1: 39–40.
8. *Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высш. школа, 1991. 398 с.
9. *Segal M., Olds J.* Behaviour of units in hippocampal circuit of the rat during learning. J. Neurophysiology 1972; 35, 5: 680–690.

НЕОКОРТИКАЛЬНО-ЛИМБИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ

С.П. Кравцова

Рассмотрены особенности формирования пароксизмальной активности в условиях моделирования соматоформных расстройств у крыс на основе хронического гепатита. Показано, что для электрогенеза мозга крыс при моделировании соматоформных нарушений характерно наличие пароксизмов разной структуры, длительности и локализации с инициацией в гипоталамусе и дальнейшим

вовлечением корковых структур (неокортекса и гиппокампа) с формированием в них фокуса пароксизмальности, что свидетельствует об активации поиска оптимальной программы функционирования мозга в условиях соматоформного расстройства на уровне эмоциогенных структур.

Ключевые слова: *соматоформные расстройства, гепатит, пароксизмальная активность.*

CORTICAL-LIMBIC MECHANISMS OF PAROXISMAL STATES FORMING UNDER EXPERIMENTAL PSYCHOSOMATIC DISORDERS

S.P. Kravtsova

Particularities of paroxysmal activity generation under experimental psychosomatic disorders on the base of chronic hepatitis in rats have been studied. Paroxysms of a different structure, duration and localization initiated in hypothalamus have been shown. Secondary cortical structures (neocortex and hippocamp) are involved and that generate paroxysmal activity focus. It is an evidence that the brain activates the search for the most optimal program of functioning controlled by limbic structures.

Key words: *psychosomatic disorders, hepatitis, paroxysmal activity.*

Поступила 16.12.05

ГІПЕРУРИКЕМІЯ ТА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ГІПЕРКАЛОРИЙНІЙ ДІЄТІ У ЗОЛОТИСТИХ ХОМ'ЯЧКІВ

Р.В. Шаламов, А.Л. Загайко, Л.Г. Діголь*

Харківський державний медичний університет

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Вивчено зміни вмісту сечової кислоти й інших показників, що є характерними для метаболічного синдрому, у тварин з модельною інсулінорезистентністю. Показано, що 5-тижнева гіперкалорійна дієта з додаванням фруктози викликає у сироватці крові на тлі гіперглікемії та гіперінсулінемії збільшення загального вмісту ліпідів, холестеролу, триацилгліцеролів, вільних жирних кислот і апо-В-ЛПНВ на тлі незмінного рівня ЛПВП. Активність постгепаринової ліпази у тварин з експериментальним метаболічним синдромом знижувалась, вміст сечової кислоти у сироватці крові тварин з експериментальним метаболічним синдромом збільшувався. З віком у досліджуваних тварин вміст сечової кислоти зростає як у інтактних тварин, так і більшою мірою у тварин з метаболічним синдромом.

Ключові слова: метаболічний синдром, інсулінорезистентність, сечова кислота, ліпіди крові.

Метаболічний синдром (МС) – проблема, що викликає великий інтерес біохіміків, кардіологів, терапевтів, ендокринологів та інших спеціалістів фундаментальної і практичної медицини.

Патофізіологічну основу серії метаболічних порушень, які відіграють провідну роль в патогенезі гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця (ІХС) і цукрового діабету (ЦД) 2-го типу (інсуліннезалежного), складає первинна інсулінорезистентність – первинне селективне і специфічне порушення біологічної дії інсуліну, що супроводжується зниженням засвоєння глюкози тканинами (переважно скелетними м'язами) і призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії. Факторами ризику розвитку інсулінорезистентності є генетична схильність, ожиріння, гіподинамія, вік тощо [1]. Натеper складові МС розглядаються вже не як окремі фактори ризику ІХС, а як єдине «генералізоване серцево-судино-метаболічне захворювання» (термін Lawrence M. Resnick [2]), кінцевими крапками якого є порушення коронарного і мозкового кровообігу [3]. Ряд авторів включають до списку складових синдрому і гіперурикемію [4, 5]. Передумовою для цього служить те, що гіперурикемія була відзначена у 22–38 % пацієнтів, які мають підвищений тиск. Крім того, накопичення сечової кислоти часто сполучалося з гіперхолестеринемією і надлишковою масою тіла. Концентрація сечової кислоти у крові вірогідно корелює зі ступенем виразності абдомінального ожиріння і триацилгліцеролемією, а у па-

цієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) і гіперурикемією частіше відзначається гіпертрофія лівого шлуночка [1]. Біохімічною основою даного взаємозв'язку є та обставина, що синтез пуринового ядра *de novo* здійснюється на рибозо-5-фосфаті – сполуці, яка утворюється в процесі пентозофосфатного шляху окиснення глюкози, що, у свою чергу, активізується посиленням синтезу жирних кислот [2].

Традиційно гіперурикемія асоціювалася з підвищеним ризиком розвитку подагричних артритів, але в останні роки описаний уратний тубулоінтерстиціальний нефрит – захворювання, єдиним проявом якого може бути розвиток АГ [4]. Отже, порушення білково-нуклеїнового метаболізму може відігравати важливу роль у патогенезі МС. Проте виділення гіперурикемії як складової частини МС не є загально визнаним, а експериментальних робіт з цієї проблеми мало. Тому метою нашої роботи було визначення змін вмісту сечової кислоти та інших показників, характерних для МС, у тварин з модельною інсулінорезистентністю.

Матеріал і методи. У роботі використано 24 сирійські хом'ячки-самці віком 4 (1-ша вікова група) та 10 (2-га вікова група) тижнів. Дослідні тварини були поділені на 4 групи по 6 у кожній: дві інтактні та дві такі, що утримували на дієті, яка містить 29 % жиру (переважно насичені ліпіди), з додаванням фруктози [6]. Хом'ячків брали в дослід через 5 тижнів від початку експерименту. Їх декапітували під хлоралозо-уретановим нар-

козом і отримували сироватку крові. Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

Рівень глюкози натще в крові тварин визначали глюкозооксидазним методом із застосуванням ферментативного аналізатора глюкози «Ексан-Г» (Литва). Рівень імуноактивного інсуліну (ІРІ) в сироватці крові визначали за допомогою стандартних наборів «Ріо-ІНС-ПГ-125І» (Білорусь) методом радіоімунологічного аналізу *in vitro*. Індеси інсулінорезистентності (ІР) та функції бета-клітин (ФБК), що ґрунтуються на одночасному визначенні індивідуальних рівнів ІРІ та глюкози в сироватці крові натще, розраховували за допомогою алгоритму НОМА (Homeostasis Model Assessment) [7], індекс чутливості до інсуліну – за формулою QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), а також за рівнями базальної глікемії та інсулінемії [8]. Вміст сечової кислоти (СК) визначали за допомогою стандартного набору реактивів (реакція з фосфорно-вольфрамовим реактивом) фірми «Філісіт-діагностика» (Україна). Вміст загальних ліпідів визнача-

ли за реакцією з ваніліновим реактивом. Вміст триацилгліцеролів (ТГ) у сироватці крові визначали по реакції із хлоридним фенолгидразином [9]. Рівень вільних жирних кислот (ЖК) вимірювали за допомогою утворення їх купрумових солей та їх подальшої реакції з диетилдитіокарбаматом [9]. Вміст загального холестеролу (ЗХ) визначали за реакцією з хлоридним залізом [9]. Вміст фракцій ліпопротеїнів – турбідиметрично [10]. Активність постгепаринової ліпази (ПГЛ) визначали за вивільненням жирних кислот з триолеїну. Тваринам вводили 500 МО гепарину/кг маси тіла за 15 хв до декапітації [11]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням методу Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення. У тварин обох вікових груп після отримання високожирової дієти з додаванням фруктози розвинулась резистентність тканин до гіпоглікемізуючого впливу інсуліну (табл. 1). Слід відзначити вірогідне збільшення базальної глікемії, яке супроводжується зниженням індексу функції панкреатичних бета-клітин у тварин з МС, що може свідчити про зміни вуглеводного обміну, які наближені до існуючих при ЦД 2-го типу.

Дані про вміст ліпідів і активність постгепаринової ліпази в сироватці крові дослідних тварин наведені в табл. 2. Гіперкалорійна діє-

Таблиця 1. Показники інсулінорезистентності (НОМА-ІР індекс) та інсуліночутливості (QUICKI) у сирійських хом'ячків при метаболічному синдромі ($M \pm t$)

Показник	1-ша вікова група		2-га вікова група	
	інтактні	з МС	інтактні	з МС
Глікемія натще, ммоль/л	5,37±0,34	7,72±0,43*	4,83±0,33	7,70±0,68*
ІРІ, мкОД/мл	34,65±3,25	49,68±6,21	26,11±3,39	40,39±4,42*
НОМА-ІР	8,44±1,39	16,99±2,21*	5,69±1,04	14,54±2,53*
QUICKI	0,444±0,012	0,391±0,009*	0,480±0,022	0,409±0,017*
НОМА-ФБК	391,75±34,25	249,84±44,05*	429,99±74,21	211,63±23,41*

* Зміни вірогідні ($p \leq 0,05$ відносно відповідних інтактних тварин).

Таблиця 2. Показники ліпідного обміну при метаболічному синдромі у сирійських хом'ячків 1-ї вікової групи ($M \pm t$)

Показник	Інтактні	З МС
ЗЛ, мг/мл	6,25±0,39	7,29±0,21*
ТГ, мг/мл	1,57±0,22	2,00±0,13
Вільні ЖК, ммоль/л	1,64±0,16	2,29±0,25*
ЗХ, ммоль/л	2,84±0,15	3,71±0,18*
Апо-В-ЛПІ, мг/мл	5,66±0,34	6,68±0,21*
ЛВГ, мг/мл	1,01±0,02	0,85±0,08
ПГЛ, У/мл	921,67±35,61	756,67±25,12*

* Зміни вірогідні ($p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин).

та протягом 5 тижнів викликала зростання загального вмісту ліпідів, ТГ, вільних ЖК та ЗХ у сироватці крові. Це супроводжувалося зростанням вмісту Апо-В-вмісних ліпопротеїнів (апо-В-ЛП) на фоні незмінного рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Ці зміни притаманні МС [12] і характеризують перерозподіл ліпідів в організмі

Привертає до себе увагу зниження активності постгепаринової ліпази у тварин з експериментальною патологією. Ця активність є складною сумою активностей печінкової тригліцеридліпази, печінкової ліпопротеїнліпази, епітеліальних ліпаз, моногліцеридліпази, фосфоліпаз і ліпопротеїнліпази жирової тканини. Як відомо [4], при МС активність печінкової ліпази зростає, оскільки ця ліпаза є гормончутливою і активується кортизолом, секреція якого зростає при МС. Тому зменшення загальної ПГЛ-активності, яке при ЦД відомо із даних [1, 3], має відбуватися через падіння активності інших складових. Можливо, зниження активності ліпаз відбувається за механізмом зворотного зв'язку у відповідь на підвищення рівня вільних ЖК.

Вміст СК у сироватці крові тварин з експериментальним МС зростає у порівнянні з таким інтактних тварин. Так, у тварин віком 9 тижнів – з $(144,6 \pm 6,42)$ до $(204,33 \pm 5,17)$ мкмоль/л, а віком 15 тижнів – з $(203,33 \pm 4,91)$ до $(241,25 \pm 5,36)$ мкмоль/л. Це може бути пов'язане як з підсиленням катаболізму білків при інсулінорезистентності, оскільки, як відомо, інсулін стимулює синтез білків і зменшує їх розпад, так і з активацією її синтезу. Відомо, що в процесі синтезу ЖК відбувається окиснення оновленої форми НАДФН (Н⁺), що блокує в печінці фермент фосфоглюконатдегідрогеназу. Активация ферменту призводить до включення 6-фосфоглюконової кислоти до пентозофосфатного циклу з утворенням рибозо-5-фосфату. У свою чергу, як було зазначено, рибозо-5-фосфат є сполукою, на якій здійсню-

ється синтез пуринового ядра *de novo*. Наявність підвищеного рівня СК, що показана при МС, висуває додаткові вимоги до терапії АГ: відомо, зокрема, що тiazидові діуретики при тривалому прийомі сприяють розвитку і прогресуванню гіперурикемії, отже, їх використання при АГ, асоційованій з МС, має бути обмеженим.

Те, що з віком у дослідних тварин вміст СК зростає як в інтактній контрольній групі, так і з МС, вказує на більшу схильність тварин старшого віку з МС до негативних змін і з боку цього показника, що може призвести до ускладнень МС. Підвищений рівень СК у крові може призвести до розвитку уратного тубулоінтерстиціального нефриту, при якому за імунологічним механізмом відбувається фіброblastне переродження інтерстиціальних клітин, що служить причиною затримки іонів натрію, води і підвищення артеріального тиску [2]. Затримка натрію і води є також одним з провідних патогенетичних механізмів АГ при МС – як результат прямого впливу інсуліну на нирки [12]. Тому гіперурикемія може виступати як фактор прогресування АГ при МС.

Висновки

1. Високожирова дієта з додаванням фруктози викликала у сирійських хом'ячків розвиток виразного метаболічного синдрому, а саме інсулінорезистентність, базальну гіперглікемію, а також зростання загального вмісту ліпідів, тригліцеридів, вільних жирних кислот і загального холестеролу в сироватці крові та апо-В-ЛП на фоні незмінного рівня ліпопротеїнів високої щільності.

2. Активність постгепаринової ліпази у тварин з експериментальним метаболічним синдромом знижувалася. Вміст сечової кислоти в сироватці крові зростає. З віком у дослідних тварин вміст сечової кислоти зростає як у інтактних тварин, так і більшою мірою у тварин з метаболічним синдромом.

Література

1. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch. Intern. Med. 1989; 149: 1514–20.
2. Resnick L.M. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease and related disorders. Am. J. Hypertens. 1993; 6: S123–S134.
3. Sowers J.R., Standley P.R., Ram J.L. et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: contributing factors in pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. Am. J. Hypertens. 1993; 6: S260–S270.
4. Диденко В.А., Симонов Д.В. Связь концентрации инсулина в крови с состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и клинической картины гипертонической болезни. Терап. архив 1999; 1: 26–31.
5. Донсков А.С., Дадина З.М., Голубь Г.В. и др. Нарушения пуринового обмена у больных артериальной гипертонией. Кардиология 1998; 10: 41–47.
6. Wang P.R., Guo Q., Ippolito M. et al. High fat fed hamster, a unique animal model for treatment of diabetic dyslipidemia with peroxisome proliferator activated receptor alpha selective agonists. Eur. J. Pharmacol. 2001; 427: 285–293.

7. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28, 3: 412–419.

8. Katz A., Nambi S.S., Mather K. et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *Clinical Endocrinol. and Metabol.* 2000; 85, 7: 2402–2410.

9. Биологические мембраны. Методы. Под ред. Дж.Б. Финдлея, У.Г. Эванза. М.: Мир, 1990. 424 с.

10. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь, 1982: 241–242.

11. Kuwajima M., Foster D.W., McGarry D. Regulation of lipoprotein lipase in different rat tissues. *Metabolism* 1988; 37, 3: 597–601.

12. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: ГМУ, 1999. 208 с.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ГИПЕРКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЕ У ЗОЛОТИСТЫХ ХОМЯЧКОВ

Р.В. Шаламов, А.Л. Загайко, Л.Г. Диголь

Изучены изменения содержания мочевой кислоты и других показателей, характерных для метаболического синдрома, у животных с модельной инсулинорезистентностью. Показано, что 5-недельная гиперкалорийная диета с добавлением фруктозы вызвала в сыворотке крови на фоне гипергликемии и гиперинсулинемии возрастание общего содержания липидов, холестерина, триглицеридов, свободных жирных кислот и апо-В-ЛПН на фоне неизменного уровня ЛВП. Активность постгепариновой липазы у животных с экспериментальным метаболическим синдромом снижалась, содержание мочевой кислоты в сыворотке крови повышалось. С возрастом у исследованных животных содержание мочевой кислоты возрастало как у интактных животных, так и в большей мере у животных с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, мочевая кислота, липиды крови.

HYPERURICEMIA AND SOME INDEXES OF METABOLIC SYNDROME AT A HYPERCALORIC DIET IN GOLDISH HAMSTERS

R.V. Shalamov, A.L. Zagajko, L.G. Digol

The changes in the urinary acid content and some indexes characteristic for a metabolic syndrome were studied at the simulation of insulin resistance in animals. It is shown that a five-week hypercaloric diet with addition of fructose caused increase of lipids, cholesterol, triglycerides, free fatty acids and Apo-B concentration unlike unchanging level HDL in the blood serum of experimental animals against the background hyperglycemia and hyperinsulinemia. Activity of post heparin lipase in animals with an experimental metabolic syndrome decreased. The urinary acid content in the blood serum of such animals rose. It is established that with age the urinary acid content increased both in intact animals, and in a greater measure, in a metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, urinary acid, blood lipids.

Поступила 25.01.06

ВПЛИВ ПОХІДНИХ 2-ГІДРАЗИНХІНОЛІНУ ТА ІЛІДЕНГІДРАЗІДІВ ХІНОЛІН-2-ТІОКАРБОНОВИХ КИСЛОТ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

В.В. Ханжин, О.М. Гладченко, Л.В. Деримедвідь

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Проведені скринінгові дослідження похідних 2-гідразинхіноліну та іліденгідразидів хінолін-2-тіокарбонних кислот на функціональну активність ЦНС. При вивченні протисудомної активності виявлена сполука 15, яка чинить антиконвульсивний ефект на рівні препаратів порівняння: мідокалму і фенобарбіталу. При вивченні нейротропної активності найбільш виражену депримувальну дію проявила сполука 15, ефект її дії в 2,2 раза перевищує аналогічний ефект аміназину. Аналептичними властивостями, порівнянними з такими кофеїн-бензоат натрію, володіє сполука 31. Зроблено висновок, що сполука 15 має депримувальну та протисудомну дію, а також може служити цікавим об'єктом для подальшого поглибленого доклінічного вивчення.

Ключові слова: похідні хіноліну, ЦНС, протисудомна активність, нейротропна активність.

Гетероциклічна система хіноліну є основою багатьох природних і синтетичних лікарських засобів. Хінолінам властива різноманітна фармакологічна дія: антисептична, антиоксидантна, антипротозойна, фунгіцидна, цитостатична, транквілізуюча, антидепресивна тощо [1–3]. Хінін, який застосовують для лікування малярії, має виражені шизотропні властивості і діє на безстатеві еритроцитарні форми всіх видів малярійних плазмодіїв. Окрім антималярійної дії, хінін пригнічує центральну нервову систему (ЦНС), знижує збудливість серцевого м'язу, збуджує мускулатуру матки і посилює її скорочення [4–8].

Серед похідних хіноліну виявили здатність впливати на моноамінооксидазу (MAO), холестеринтрансферазу. Похідні тіо- та гідразинхіноліну мало вивчені. Висока реакційна здатність похідних хіноліну та продуктів їхньої циклізації свідчить про важливість подальшого проведення цілеспрямованого синтезу і фармакологічного скринінгу похідних хіноліну.

З урахуванням того, що похідні хіноліну можуть мати як стимулюючу, так і гальмівну дію на функціональний стан ЦНС, нами було вивчено протисудомну та нейротропну активність нових синтетичних заміщених 2-гідразинхіноліну та іліденгідразидів хінолін-2-тіокарбонних кислот.

Матеріал і методи. Вивчення протисудомної активності нових похідних хіноліну проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 145–165 г по 5 тварин на кожену серію

за тестом взаємодії з аналептиками (коразолом, кордіаміном, камфорою). Речовини, що вивчалися, вводили в дозі 0,01 LD₅₀ внутрішньощунково за 30 хв до введення аналептиків. Експериментальні судоми викликали підшкірним введенням коразолу в дозі 80 мг/кг, кордіаміну – 300 мг/кг і камфори – 1,2 г/кг. Критерієм оцінки антиконвульсивної активності було вимірювання судомного нападу. Захищеними від судом вважали усіх тварин, у яких мали місце лише окремі здригання або слабка клонічна фаза судом протягом не більше 5 хв. За наявності судомного нападу оцінювали протисудомну активність синтезованих речовин, яку порівнювали з відомими протисудомними препаратами фенобарбіталом і мідокалмом.

Вивчення нейротропної активності нових похідних хіноліну було проведено за тестом взаємодії з барбітуратами. Досліди проводили на білих безпородних щурах масою 135–180 г по 7 тварин у кожній групі. Контрольним тваринам внутрішньочеревно вводили етамінал-натрій в дозі 30 мг/кг. Тривалість сну у щурів цих груп приймали за 100%. Похідні хіноліну, які вивчали, вводили внутрішньочеревно в дозі 0,05 LD₅₀. Через 30 хв щурам внутрішньочеревно вводили етамінал-натрій в дозі 30 мг/кг. Про тривалість сну судили за часом, протягом якого тварини знаходились у бічному положенні, тобто за утратою рефлексу перевертання.

Активність сполук, які досліджували, порівнювали з активністю добре відомих лікарських засобів – аміназину і кофеїн-бензоату

натрію. Аміназин вводили в дозі 5,0 мг/кг, а кофеїн-бензоат натрію – у дозі 10 мг/кг.

Результати та їх обговорення. Отримані експериментальні дані (табл. 1) свідчать, що слабку захисну антиконвульсантну активність у ряді похідних 2-гідразинхіноліну (сполуки 1–20) виявили сполуки 2, 5, 7, 8,

11, 12, 16, 17, 18, 20. Протисудомну дію виявили сполуки 6, 13, 14, 15, які в дозах, що вивчались, попереджали виникнення судом і загибель тварин. За антиконвульсивною дією сполука 15 не поступалась відомим препаратами – мідокалму і фенобарбіталу.

Таблиця 1. Протисудомна активність похідних хінолін-2-тіокарбонівих кислот (n=5)

Номер сполуки	Доза, мг/кг	Коразол 80 мг/кг		Кордіамін 300 мг/кг		Камфора 1,2 мг/кг	
		ефект взаємодії	загибель тварин, %	ефект взаємодії	загибель тварин, %	ефект взаємодії	загибель тварин, %
1	8,7	-	100	-	100	-	100
2	5,4	+	0	+	0	+	0
3	8,2	-	20	-	20	-	0
4	9,1	--	40	--	60	--	40
5	9,3	+	20	+	0	+	20
6	5,3	++	0	+	0	++	0
7	7,5	+	20	+	0	+	0
8	8,6	+	0	+	0	+	0
9	6,2	---	100	---	100	---	100
10	6,8	---	100	---	100	---	100
11	5,1	+	0	+	20	+	20
12	4,7	+	0	+	0	+	0
13	4,2	++	0	++	0	+	0
14	3,9	++	0	++	0	+	0
15	12,5	+++	0	++++	0	++++	0
16	10,3	+	0	+	0	+	0
17	8,5	+	0	+	0	+	0
18	7,4	+	0	+	0	+	0
19	8,0	-	20	-	0	-	0
20	7,1	+	0	+	0	+	20
21	6,5	+	0	+	0	+	0
22	4,3	-	40	-	20	-	20
23	4,0	-	20	-	20	-	20
24	5,2	--	60	-	20	-	20
25	10,0	-	20	-	20	-	20
26	4,1	-	40	-	40	-	20
27	5,4	-	20	-	20	-	20
28	6,9	-	20	-	0	--	40
29	2,7	-	20	+	0	+	0
30	3,3	--	60	--	60	--	40
31	2,7	--	60	--	60	--	40
32	4,6	--	40	--	40	--	20
33	5,0	+	0	+	0	+	0
Мідокалм	10,0	++++	0	++++	0	++++	0
Фенобарбітал		++++	0	++++	0	++++	0

Примітка. + – слабкий захисний ефект; ++ – протисудомна дія; +++ – виражена протисудомна дія; ++++ – повний захист від судом; -- відсутність протисудомної дії; - - - клонічні судоми; - - - - виражені клоніко-тонічні судоми з падінням на бік; - - - - - клоніко-тонічні судоми з летальним ефектом.

Потенціювання судомного ефекту аналептиків викликає сполука 4, що проявилось вираженими клонічними судомами. Сполуки 9 і 10 викликали виражені тоніко-клонічні судоми з падінням тварин на бік й з чіткою фазою тонічної екстензії; загибель тварин настає в 100 % випадків.

Серед похідних іліденгідрозидів хінолін-2-тіокарбонових кислот (сполуки 21–33) речовини 22–28 не виявили протисудомної активності, а сполуки 30–32 викликали виражений синергізм до дії судомних отрут: зменшували латентний період появи судом, збільшували тяжкість їх перебігу та викликали загибель більшості тварин. Слабкий захисний ефект проявила речовина 33, яка містить 2,3-дигідроінадолон-2-іліденовий

замісник, а його заміна на дихлорбензиліденовий (сполука 30), оксинафтиліденовий (сполука 31) і β -(5-нітро-2-фурил)-акроліденовий (сполука 32) радикали призводить до втрати протисудомної активності.

Отже, в результаті проведених досліджень протисудомної активності похідних хіноліну, що вивчаються, виявлена перспективна сполука 15, яка має виражену протисудомну дію і за протисудомним ефектом не поступається дії мідокалму і фенобарбіталу.

При вивченні впливу похідних 2-гідрозинхіноліну (сполуки 1–20) та іліденгідрозидів хінолін-2-тіокарбонових кислот (сполуки 21–33) на функціональний стан нервової системи за тестом взаємодії з барбітуратами встановлено (табл. 2, рисунок), що на-

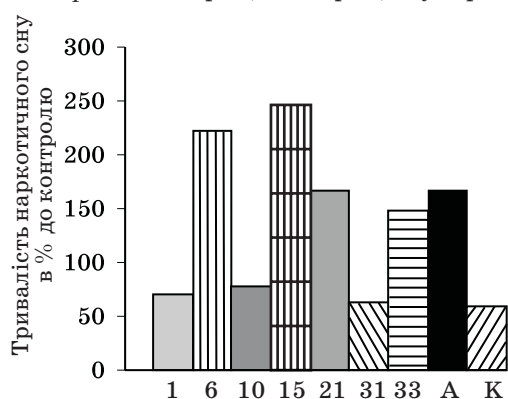
Таблиця 2. Вплив похідних хіноліну на тривалість етамінал-натрієвого сну у білих щурів ($n=7$)

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість наркотичного сну, хв		В % до контролю
		($M \pm m$)	довірчий інтервал при $p=0,05$	
1	8,7	74,9 \pm 3,7	65,8 \div 84,0	69,7
2	5,4	152,8 \pm 3,6	144,0 \div 161,6	142,1
3	8,2	129,4 \pm 3,4	121,1 \div 137,5	120,4
4	9,1	118,7 \pm 3,3	110,6 \div 126,8	110,4
5	9,3	157,9 \pm 6,1*	142,9 \div 172,9	146,9
6	5,3	237,9 \pm 5,3*	224,9 \div 250,9	221,3
7	7,5	148,3 \pm 5,1*	135,8 \div 160,8	137,7
Контроль	–	107,5 \pm 4,8	95,7 \div 119,2	100
8	8,6	157,5 \pm 7,4**	139,4 \div 175,6	148,6
9	6,2	81,7 \pm 6,3	66,3 \div 97,1	77,1
10	6,8	76,5 \pm 5,8*	62,3 \div 90,7	72,2
11	5,1	128,6 \pm 7,6	110,0 \div 147,2	121,3
12	4,7	142,8 \pm 6,3*	127,4 \div 158,2	134,7
13	4,2	157,6 \pm 5,8*	143,4 \div 175,2	148,7
14	3,9	162,5 \pm 5,2	149,8 \div 175,8	153,3
Контроль	–	106,0 \pm 6,0	91,3 \div 120,7	100
15	12,5	257,9 \pm 4,3	247,4 \div 268,4	246,5
16	10,3	147,1 \pm 3,8	138,8 \div 156,4	140,6
17	8,5	165,9 \pm 3,7*	156,9 \div 174,9	158,6
18	7,4	154,1 \pm 3,4	145,8 \div 162,4	147,3
19	8,0	132,5 \pm 4,4	121,7 \div 143,2	126,7
20	7,1	160,6 \pm 3,9	151,1 \div 170,1	153,5
21	6,5	174,5 \pm 5,3	161,5 \div 187,6	166,8
Контроль	–	104,6 \pm 4,7	93,1 \div 115,8	100
22	4,3	124,3 \pm 5,2	111,6 \div 137,0	108,8
23	4,0	139,7 \pm 4,6	128,4 \div 151,0	122,3
24	5,2	98,6 \pm 5,6	84,9 \div 112,3	86,3

Продовження табл. 2

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість наркотичного сну, хв		В % до контролю
		($M \pm m$)	довірчий інтервал при $p=0,05$	
25	10,0	135,1 \pm 4,3	124,6 \div 145,6	118,3
26	4,1	118,6 \pm 6,8	102,0 \div 134,6	103,8
27	5,4	124,0 \pm 7,1	107,3 \div 142,1	101,2
28	6,9	142,8 \pm 4,4	132,0 \div 153,6	125,0
29	2,7	151,2 \pm 4,1	141,2 \div 161,2	132,4
Контроль	–	114,2 \pm 3,8	105,9 \div 123,5	100
30	3,3	87,3 \pm 4,5	76,3 \div 98,3	81,7
31	2,7	68,1 \pm 5,4	54,9 \div 82,0	63,8
32	4,6	74,5 \pm 5,1	62,5 \div 87,2	69,7
33	5,0	157,5 \pm 5,3	144,3 \div 170,5	147,5
Аміназин	5,0	178,9 \pm 5,2*	166,2 \div 191,6	167,5
Кофеїн-бензоат натрію	10,0	62,9 \pm 4,2**	52,6 \div 73,2	58,9
Контроль	–	106,8 \pm 5,1	94,3 \div 119,3	100

Примітка. * $p < 0,05$ і ** $p < 0,01$ у порівнянні з контролем.



Тривалість снотворної дії похідних хіноліну (А – аміназин; К – кофеїн-бензоат натрію)

явність у структурі замісників 2-гідрозилхоліну (сполуки 1–21), N-(β -брометил)-2,3-дигідроіндолон-2-іліденового радикала (сполука 15) призводить до найбільшого пролонгування снотворної дії етамінал-натрію – на 146,5 % ($p < 0,001$). Заміна в молекулі N-(β -брометил)-2,3-дигідроіндолон-2-іліденового радикала на 2-окси-5-бромбензиліліденовий (сполука 6), N-бензил-5-бром-2,3-дигідроіндолон-2-іліденовий (сполука 21), N-метил-5-хлор-2,3-дигідроіндолон-2-іліденовий (сполука 17) замісник призводить до зменшення часу тривалості наркотичного сну у тварин.

Сполуки, які містять атом водню (сполука 1), нітрофурил-іденбензилдієновий (сполука 9) і дигідроіндолон-2-іліденовий (сполука 10) замісники, виявляють антагонізм до дії барбітуратів, зменшуючи трива-

лість етамінал-натрієвого сну на 30,3; 22,9 і 27,8 % відповідно.

Серед похідних іліденгідразидів хінолін-2-тіокарбонових кислот (сполуки 22–33) пролонгування ефекту барбітуратів спостерігали при дії сполук 23, 28, 29 та 33. Дані речовини збільшували тривалість наркотичного сну на 22,3; 25,0; 32,4 і 47,5 % відповідно ($p < 0,005$).

Речовини, що містять дихлорбензиліліденовий (сполука 30), оксинафтиліденовий (сполука 31) і β -(5-нітро-2-фурил)-акроїліденовий (сполука 32) радикали, виявили антагонізм до дії барбітуратів на 18,3; 28,3 та 36,2 % відповідно ($p < 0,05$).

Отримані експериментальні дані з вивчення впливу похідних хіноліну на функціональний стан ЦНС за тестом взаємодії з барбітуратами свідчать, що речовини, які мають у своєму складі N-(β -брометил)-2,3-дигідроіндолон-2-іліденовий (сполука 15), 2-окси-5-бромбензиліліденовий (сполука 6) і N-бензил-5-бром-2,3-дигідроіндолон-2-іліденовий (сполука 21) радикали, мають виражену депримувальну активність, а заміна їх на атом водню (сполука 1), нітрофуруриліліденбензиліденовий (сполука 9), дихлорбензиліліденовий (сполука 30), оксинафтиліденовий (сполука 31) і β -(5-нітро-2-фурил)-акроїліденовий (сполука 32) замісники сприяє появі аналептичних властивостей.

Висновки

1. Дослідженнями протисудомної активності похідних хіноліну виявлені активні

сполуки 6, 13, 14. Сполука 15 має виражену антиконвульсивну властивість і не поступається за дією таким препаратам, як мідокалм і фенобарбітал.

2. Найбільшою депримуальною дією характеризується сполука 15, яка за даним видом активності перевищує дію аміназину у 2,2

раза, а аналептичні властивості сполуки 31 співставлені з дією кофеїн-бензоату натрію.

3. Сполука 15 суттєво впливає на центральну нервову систему, проявляючи депримуальну та протисудомну дію та є цікавим об'єктом для подальшого поглибленого доклінічного вивчення.

Література

1. *Chiu C.-H., Wu T.-L.* The emergence in Taiwan of Fluoroquinolone resistance in salmonella enterica serotype choleraesuis. N. Engl. J. Med. 2002; 346, 6: 413–419.
2. *Davidson R., Cavalcanti R.* Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N. Engl. J. Med. 2002; 346, 10: 747–750.
3. *Chen D.K., McGreer A., Low D.E.* Decreased susceptibility of streptococcus pneumonia to floroquinolones in Canada. N. Engl. J. Med. 1999; 341, 4: 233–239.
4. *Абдель Насер Докках.* Синтез, будова та протитуберкульозна активність фторзаміщених амідів I-R-2 оксо-4-гідроксихінолін-3 карбонових кислот. Харків: НФаУ, 2003. 19 с.
5. *Бондарева Н.С., Буданов С.В.* Новые фторхинолоны: особенности антимикробного действия и фармакокинетика. Антибиотики и химиотерапия 1998; 43, 8: 28–33.
6. *Стефанов О.В.* Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. К.: Авіценна, 2001. 528 с.
7. *Baden L.R.* Quinolones and false-positive urine screening for opiates by immunoassay technology. JAMA 2001; 286, 24: 3115–3119.
8. *Wegener H.C.* The consequences for food safety of the use of fluoroquinolones in food animals. N. Engl. J. Med. 1999; 340, 20: 1581–82.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ГИДРАЗИНХИНОЛИНА И ИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ ХИНОЛИН-2-ТИОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В.В. Ханжин, О.М. Гладченко, Л.В. Деримедведь

Проведены скрининговые исследования производных 2-гидразинхинолина и илиденгидразидов хинолин-2-тиокарбонных кислот на функциональную активность ЦНС. При изучении противосудорожной активности выявлено соединение 15, обладающее антиконвульсивным эффектом на уровне препаратов сравнения: мидокалма и фенобарбитала. При изучении нейротропной активности наиболее выраженное депримирующее действие оказало соединение 15, эффект его действия в 2,2 раза превышает аналогичный эффект аминазина. Аналептическими свойствами, сопоставимыми со свойствами кофеин-бензоат натрия, обладает соединение 31. Сделан вывод, что соединение 15 оказывает депримирующее и противосудорожное действие и может служить интересным объектом для дальнейшего углубленного доклинического изучения.

Ключевые слова: производные хинолина, ЦНС, противосудорожная активность, нейротропная активность.

INFLUENCE OF DERIVANTS 2-HYDRASINQUINOLINE AND ILIDENHYDRAZIDS QUINOLINE-2-THIOCARBONS OF ACIDS ON FUNCTION ACTIVITY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

V.V. Khanzhin, O.M. Gladchenko, L.V. Derimedved

The skrining of research of derivants 2-hydrazinquinoline and ilidenhydrazids quinoline – 2-thiocarbons of acids on function activity of the central nervous system is carried. At study anticonvulsive of activity the bond 15 having anticonvulsive effect at a level of drugs of comparison is revealed: Mydocalmum and Fenobarbitalum. At study of neurotropic activity most expressed soporific the action has rendered bond 15, exceeding similar effect Amynasinum in 2,2 times. Analeptical properties comparable to effect caffeine-Sodium benzoatum, has the bond 31. Among investigated derivants of quinoline the bond 15 renders soporific and anticonvulsive action and can serve interesting object for further profound before of clinical of study.

Key words: derivants of quinoline, CNS, anticonvulsive activity, neurotropic activity.

Поступила 06.02.06

КОМБИНИРОВАННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СОВМЕСТНО КУЛЬТИВИРОВАННЫХ ТКАНЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ГИПОФИЗА ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

*С.Б. Билявская, Т.П. Бондаренко**

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

**Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков*

В опытах на крысах показано, что совместное культивирование органотипической культуры щитовидной железы с фрагментами гипофиза с последующей комбинированной трансплантацией положительно влияет на синтез и секрецию тироксина, нормализует метаболизм и обеспечивает «включение» трансплантата в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось реципиента.

Ключевые слова: щитовидная железа, гипофиз, комбинированная трансплантация, тироксин, тиреотропный гормон.

Число больных с тиреоидной патологией с каждым годом увеличивается, несмотря на проведение профилактических и лечебных мероприятий [1]. Наиболее распространенным способом лечения первичной и центральных форм гипотиреоза на сегодняшний день является заместительная терапия тиреоидными гормонами. Однако данный способ лечения имеет ряд недостатков, один из которых – это пожизненный прием препаратов и связанные с этим побочные эффекты и снижение качества жизни пациента. Доказано, что ксенотрансплантация ткани/клеток щитовидной железы (ЩЖ) способна компенсировать недостаток гормонов, а также имеет стимулирующее влияние на ткань собственной железы реципиента [2].

Комбинированная трансплантация двух видов эндокринных тканей может являться одним из способов иммунопротекции основного трансплантата благодаря защитным свойствам определенных клеток [3] и, участвуя в регуляторно-трофических взаимоотношениях, способствовать лучшей его приживляемости, а также обеспечивать центральную регуляцию секреции и синтеза биологически активных веществ [4].

Ранее нами было показано, что комбинированная алло- и ксенотрансплантация органотипических культур щитовидной и надпочечниковых желез оказывают положительный эффект на функционирование основного трансплантата, обеспечивает его работу в рамках гипофизарно-тиреоидной системы, а также нормализует обмен веществ в организме реципиента [5]. В экспериментах *in vitro* с целью определения способности органотипической культуры щитовидной железы (ОКЩЖ) отвечать на действие специ-

фических и неспецифических стимуляторов показано, что совместная 24-часовая инкубация с эксплантатами гипофиза приводила к резкому возрастанию уровня T_4 в гомогенате ткани и среде инкубации [6].

Интересным остается вопрос влияния ткани аденогипофиза на функционирование трансплантата ЩЖ и «включение» его в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось, а также деятельность последней в условиях тиреоидной недостаточности. Поэтому целью данного исследования было изучить функциональную активность ткани ЩЖ в комбинированной культуре с фрагментами гипофиза и влияние совместной их трансплантации на состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси реципиента.

Материал и методы. Исследования были проведены на 21 трехмесячной самке крыс, содержащихся в условиях вивария Института проблем криобиологии и криомедицины и получавших стандартный пищевой рацион и воду *ad libitum*.

Использовали шесть групп животных по 3 в каждой: 1) интактные; 2) с тиреоидэктомией; 3) с аллотрансплантацией нативных фрагментов ЩЖ; 4) с аллотрансплантацией нативных фрагментов ЩЖ и гипофиза; 5) с аллотрансплантацией совместно культивированных ОКЩЖ с эксплантатами гипофиза; 6) с аллотрансплантацией отдельно культивированных ОКЩЖ и фрагментов гипофиза.

В эксперименте использовали модель послеоперационного гипотиреоза. Тиреоидэктомию выполняли по методу [7]. Аллотрансплантацию нативных фрагментов ЩЖ либо ОКЩЖ в дозе 30–35 мг отдельно или совместно с фрагментами гипофиза проводили

под почечную капсулу непосредственно после тиреоидэктомии. Операцию проводили под комбинированным наркозом (кетамин – 2,5 мг, ксилазин – 1 мг/100 г массы тела).

Органотипические культуры эндокринных желез крыс получали по методу [8]. Культивирование проводили на питательной среде RPMI, обогащенной 10 % сыворотки крупного рогатого скота и йодидом калия (75 мкг/л). В случае совместного культивирования с эксплантатами гипофиза использовали полупроницаемую мембрану. На 30-е сутки после трансплантации в плазме крови животных определяли уровень тироксина и тиреотропного гормона (ТТГ) радиоиммунологическим методом с помощью стандартных тест-наборов «РИА-Т4-СТ» (Беларусь) [9] и ТТГ «Ирма» REF (Венгрия). Уровень альбумина в сыворотке крови определяли колориметрическим методом с помощью набора «Альбумин “Филисит Диагностика”» (Украина), уровень холестерина – Chol 150 «Lachema» (Чехия). Гликемию при углеводной нагрузке (0,1 глюкозы/массу животного) определяли по методу в модификации Н.В. Климкиной. Раствор глюкозы вводили внутривенно за 40 мин до умерщвления животного.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Уровень тироксина плазмы крови на 30-е сутки у интактных животных составлял (61,71 ± 1,10) мМоль/л, у тиреоидэктомированных – (18,26 ± 0,80) мМоль/л, что свидетельствует об адекватности модели послеоперационного гипотиреоза (рис. 1).

При аллотрансплантации нативных фрагментов ЩЖ наблюдалось достоверное увели-

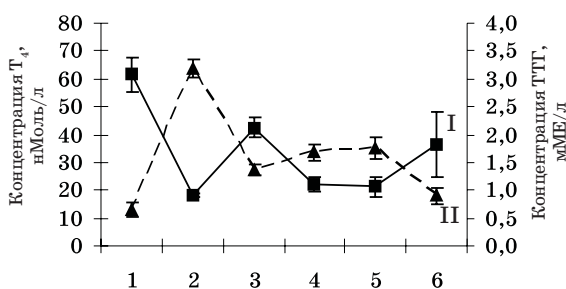


Рис. 1. Уровни T_4 (I) и ТТГ (II) в плазме крови контрольных (1), тиреоидэктомированных (2) животных и животных с аллотрансплантацией: нативных фрагментов ЩЖ (3), нативных фрагментов ЩЖ и гипофиза (4), ОКЩЖ и эксплантатов гипофиза, культивированных отдельно (5), ОКЩЖ и эксплантатов гипофиза, культивированных совместно (6). * Здесь и на рис. 2 и 3 различия достоверны по сравнению с тиреоидэктомированными животными

чение уровня тироксина. Комбинированная трансплантация нативных фрагментов ЩЖ и гипофиза не дала существенного увеличения уровня гормона, как и трансплантация культуры ЩЖ с эксплантатами гипофиза, культивированных отдельно.

Комбинированная аллотрансплантация после совместного культивирования ОКЩЖ с фрагментами гипофиза дала выраженный эффект повышения T_4 по отношению к таковой при тиреоидэктомии. Это может быть связано с выработкой ТТГ тканью аденогипофиза, приводящей к увеличению пролиферации тиреоидной паренхимы в культуре и синтезу T_4 de novo.

Изменение уровня ТТГ гипофиза во всех экспериментальных группах было обратным по отношению к изменению уровня тироксина (рис. 1). Это может свидетельствовать о функционировании трансплантата в гипофизарно-тиреоидной системе и исключает его аутономию.

Известно, что гипотиреоз, помимо стойкого снижения уровня тиреоидных гормонов и повышения уровня ТТГ, характеризуется, как правило, гиперхолестеринемией, гипоальбуминемией и гипергликемией. С целью изучения влияния комбинированной трансплантации ОКЩЖ с фрагментами гипофиза нами были изучены некоторые показатели белкового, липидного и углеводного обменов.

Уровень глюкозы в крови при углеводной нагрузке и холестерина у животных, которым совместно культивированы ОКЩЖ и фрагменты гипофиза, приближался к контрольным значениям и составлял: глюкоза – (34,25 ± 1,70) мг% [в контроле – (28,16 ± 0,70) мг%], холестерин – (2,86 ± 0,11) мМоль/л [в контроле – (2,72 ± 0,15) мМоль/л], рис. 2. При наибольшей степени компенсации уровня T_4 при комбинированной трансплантации после совместного культивирования улучшаются показатели углеводного и жирового обмена.

На рис. 3 показан уровень альбумина в плазме крови у животных исследуемых групп.

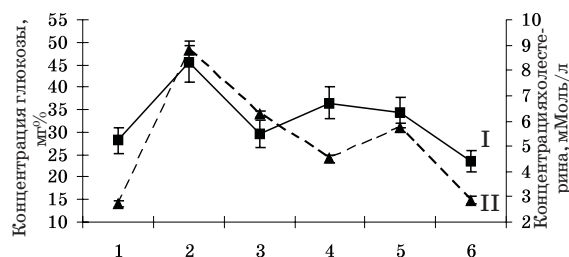


Рис. 2. Уровни холестерина (I) и глюкозы (II) (тест толерантности к углеводам) в плазме крови животных. 1 – 6 – обозначения те же, что и на рис. 1

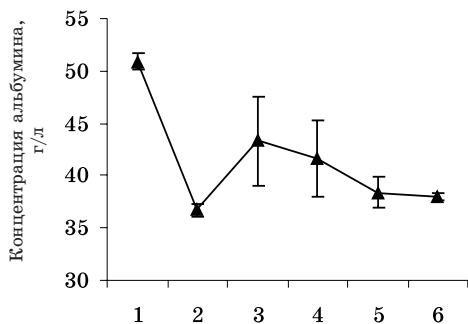


Рис. 3. Уровень альбумина в плазме крови животных. 1–6 – обозначения те же, что и на рис. 1

Как видно из рис. 3, существенного изменения уровня альбумина во всех случаях

Литература

1. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии. Проблемы эндокринологии 2001; 5: 3–10.
2. Тронько М.Д., Горбань Є.М., Пастер І.П. та ін. Вплив ксенотрансплантації органної культури щитоподібної залози на стан гіпоталамо-гіпофізарної системи при експериментальному гіпотиреозі. Трансплантологія 2000; 1: 236–239.
3. Emerich D.F., Hemendinger R., Halberstadt C.R. The Testicular Derived Sertoli Cell: Cellular Immunoscience to Enable Transplantation. Cell Transplantation 2003; 12: 335–349.
4. Davalli A.M., Scaglia L., Brevi M. et al. Pituitary cotransplantation significantly improves the performance, insulin content, and vascularization of renal subcapsular islet grafts. Diabetes 1999; 48: 59–65.
5. Білявська С.Б., Божок Г.А., Легач Є.І., Бондаренко Т.П. Показники білкового, ліпідного та вуглеводного обмінів при гіпотиреозі та після комбінованої трансплантації щитоподібної і надниркових залоз. Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія 2005; 3, 12: 31–36.
6. Білявська С.Б., Бондаренко Т.П., Алабедалькарім Н.М., Божок Г.А. Подвійний ефект надниркових залоз на базальний та стимульований гормонопоез культури тиреоїдної тканини: Матер. установа з'їзду Укр. тов-ва клітинної біології. Львів, 2004: 151.
7. Легач Є.І. Ретроградний спосіб тиреоїдэктомии крыс как адекватная модель гипотиреоза. Трансплантологія 2005; 8, 2: 92–94.
8. Турчин І.С., Комісаренко І.В., Тронько Н.Д. та ін. Трансплантація культур клітин і тканин при гіпотиреозі: Метод. рекомендації. К., 1997. 16 с.
9. Прядко К.А., Шкуматов Л.М., Горох Г.А., Багель И.М. Определение концентрации тироксина в крови крыс с помощью радиоиммунологических наборов, предназначенных для определения уровня гормона в крови человека. Пробл. эндокринологии 2000; 46, 3: 28–31.

КОМБІНОВАНА ТРАНСПЛАНТАЦІЯ СУМІСНО КУЛЬТИВОВАНИХ ТКАНИН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ І ГІПОФІЗУ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ

С.Б. Білявська, Т.П. Бондаренко

Досліди на щурах показали, що сумісне культивування органотипічної культури щитоподібної залози з фрагментами гіпофізу з наступною комбінованою трансплантацією позитивно впливає на синтез і секрецію тироксину, нормалізує метаболізм та забезпечує «включення» трансплантата в гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдну систему реципієнта.

Ключові слова: щитоподібна залоза, гіпофіз, комбінована трансплантація, тироксин, тиреотропний гормон.

COMBINED TRANSPLANTATION OF THYROID AND PITUITARY COMBINE CULTURED TISSUES AT HYPOTHYROIDISM

S.B. Bilyavskaya, T.P. Bondarenko

In experiments on rat's it is shown, that combine cultured and combine transplantation of thyroid organ culture and pituitary fragments were able to increase synthesis and secretion of T_4 , to normalize the metabolism, and «provide» the action of graft in pituitary-thyroid axis.

Key words: thyroid, pituitary, combined transplantation, thyroxin, TSH.

Поступила 30.03.06

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОГО СОДЕРЖАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА НА ФОСФАТИДИЛХОЛИНОВЫЕ МЕМБРАНЫ ПО ДАННЫМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО ЗОНДА ДСМ

Т.С. Дюбко

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков
ГНУ «НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины, г. Харьков*

С помощью флуоресцентного зонда ДСМ и методических подходов, основанных на анализе параметров его спектров флуоресценции, исследовано влияние холестерина (Х) на мембраны липосом, сформированных из яичного фосфатидилхолина. Показано, что высокое содержание Х (мол. доля ~45 %) приводит к нарушению структуры поверхностной области мембран, выражающемуся в изменении спектральных характеристик ДСМ, и появлению в бислое более гидрофобных участков связывания зонда. Полученные результаты обсуждаются с точки зрения представлений о структурной организации Х в мембранах, предложенных в гипотезе суперрешетки.

Ключевые слова: *липосомы, холестерин, ДСМ, флуоресценция.*

Холестерин (Х), являющийся обязательным компонентом плазматических мембран, играет ключевую роль в реализации клетками их специфических функций. Увеличение соотношения Х/фосфолипиды при различных патологических состояниях может негативно влиять как на структурно-функциональные свойства мембран [1], так и на их взаимодействие с экзогенными веществами (лекарствами, токсинами и т. п.) [2].

Согласно современному представлению, поверхность плазматических мембран клеток эукариотов обладает высокой гетерогенностью, обусловленной рядом факторов, к которым относится и присутствие Х. Избирательное взаимодействие этого стероида с различными видами фосфолипидов может приводить к сосуществованию в мембранах доменов, обогащенных и обедненных Х [3]. В литературе описан широкий спектр модулирующего влияния Х на структурное состояние липидного бислоя. В зависимости от количества и вида фосфолипидов в бислое Х может выступать либо как супрессор, либо как промоутер латеральной гетерогенности мембран [4, 5]. Предполагается, что Х способствует группировке части мембранных липидов (например, сфинголипидов) в высокоорганизованные комплексы, представляющие собой скопления микродоменов, которые могут служить основой для реализации белками их специфических функций [5, 6]. Находящийся в биомембранах Х непосредственно влияет на такие важные физические характеристики мембран, как полярность, вязкость, проницаемость [7, 8].

Различными физическими методами показано, что структурное состояние бислоя

претерпевает резкие изменения при содержании в мембранах около 0,40 и 0,50 мольных долей Х [9]. Этот диапазон концентраций совпадает с «критическим» диапазоном, теоретически предсказанным ранее в рамках так называемой гипотезы суперрешетки, постулирующей способность Х к избирательному образованию комплексов с определенными видами фосфолипидов с образованием доменов, равномерно распределенных в бислое. Кроме того, данная гипотеза предполагает возможность образования дефектных зон в бислое и их сосуществования с упорядоченными доменами суперрешетки. В диапазоне концентраций Х, близком к «критическому», экспериментально регистрируется также увеличение упорядоченности ацильных цепей липидов и снижение упорядоченности упаковки бислоя (или увеличение гидратации) в области полярных головок липидов.

Поскольку содержание Х в клеточных мембранах может достигать высоких значений, граничащих с пределом растворимости стероида в бислое (например, в мембранах эритроцитов мол. доля Х может достигать до 50 % [10]), изучение влияния «критического» уровня Х на структурное состояние мембран необходимо не только для углубления фундаментальных знаний о функционировании клетки в норме и при патологии, но важно и в практическом аспекте – для адекватной оценки его роли в механизмах протекания патологических процессов либо при разработке наиболее эффективных методов фармакотерапии. Детальное исследование роли высокого уровня Х важно, в частности, для выяснения механизмов, влияющих на кинетику пассивной диффузии лекарственных

препаратов через мембраны, лежащих в основе так называемой мультилекарственной резистентности раковых клеток [11].

Одним из наиболее эффективных и высокочувствительных методов обнаружения изменений структурного состояния мембран является использование погруженных в бислой флуорофоров [10, 12]. Зависимость параметров флуоресцентных зондов от физико-химических свойств их микроокружения создает предпосылки для выяснения механизмов, определяющих изменение структуры мембран.

Целью работы явилось исследование влияния высокой концентрации X (мол. доля ~45 %), моделирующей его содержание в реальных плазматических мембранах клеток, на структурное состояние поверхностной области липидного бислоя, сформированного из фосфатидилхолина методом флуоресцентных зондов. В качестве флуоресцентного зонда использовали ДСМ (4-(N-диметиламиностирил)-1-метилпиридиний N-толуолсульфонат). Этот зонд, благодаря уникальной химической структуре (рис. 1), в которой метилпиридиновое кольцо соединено

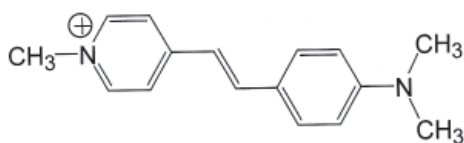


Рис. 1. Структурная формула ДСМ

с анилиновым через гибкую цепочку [12], проявляет высокую чувствительность к полярности и подвижности окружения и является инструментом, позволяющим выявлять тонкие изменения топографии биомембран.

Материал и методы. Фосфатидилхолин (ФХ) из яичного желтка и X были получены из фирмы «Sigma» (США). Оба вещества имели одну полосу при контроле с помощью тонкослойной хроматографии в системе растворителей хлороформ:метанол:уксусная кислота:вода, взятых в весовом соотношении 25 : 15: 4: 2. Флуоресцентный зонд ДСМ был синтезирован в НТК «Институт монокристаллов»*.

Липосомы со средним диаметром 100 нм формировали из чистого ФХ и его смеси с X (мол. доля 45,4 %) методом экструзии [13]. Эксперименты проводили на 9 независимо приготовленных образцах ФХ и ФХ/Х-липосом. Концентрацию ДСМ определяли на спектрофотометре «Lambda 35» (Perkin Elmer, США), используя коэффициент молярной экстинк-

ции $\epsilon_{460} = 44700 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Зонд готовили в виде спиртового раствора ($1,710^{-3} \text{ M}$), который затем добавляли к суспензии липосом до конечной концентрации 110^{-6} M . Спектры флуоресценции ДСМ регистрировали на спектрофлуориметре «Varian Cary Eclipse» (США). Ширина входной и выходной щелей монохроматоров составляла 5 нм. Спектры возбуждения ДСМ регистрировали на длине волны 565 нм, а спектры флуоресценции зонда возбуждали на длине волны 460 нм. Синхронные спектры флуоресценции ДСМ получали, одновременно сканируя монохроматоры возбуждения и флуоресценции от 350 до 600 нм при изменении сдвига ($\Delta\lambda$) между монохроматорами от 20 до 300 нм с шагом 10 нм [14]. Все спектральные измерения выполнялись при $t = (20 \pm 1)^\circ \text{C}$ в кварцевых кюветах $1 \times 1 \times 3 \text{ см}$.

Разложение экспериментальных спектров на составляющие, а также расчет значений параметров неоднородного уширения для каждой из компонент проводили по специально разработанной программе (Г.П. Горбенко) в среде Turbo Pascal 7.0. Количество обрабатываемых точек для каждого экспериментально полученного спектра составляло 220. Результаты обрабатывали статистически по методу Стьюдента [15].

Результаты. Для наиболее полной характеристики структурного состояния поверхностной области мембран с помощью зонда ДСМ нами были использованы различные методические подходы, включающие непосредственную оценку основных спектральных параметров флуоресценции – положения спектра ($\lambda_{\text{макс}}$), интенсивности ($F_{\text{макс}}$) и квантового выхода (ϕ) флуоресценции; анализ спектров возбуждения и синхронных спектров флуоресценции; оценку параметров связывания зонда с мембранами по данным прямого и обратного титрования; анализ параметров неоднородного уширения (ν° и σ) спектров флуоресценции зонда.

Способность зонда чувствовать изменения полярности и подвижности окружения отражают его сольватохромные свойства [12]. Как видно из рис. 2, а и б, ДСМ обладает хорошо выраженной положительной сольватохромией, признаками которой являются смещение спектра поглощения в длинноволновую сторону с одновременным сдвигом спектра флуоресценции в коротковолновую сторону при переходе зонда из водного в менее полярное окружение [16]. Об этом свидетельствуют возрастание более чем в 30 раз интенсивности спектра флуоресценции и его сдвиг в коротковолновую область на 43 нм при встраивании зонда в ФХ-липосомы (рис. 2, б). Стоксов сдвиг спектра флуоресценции ДСМ при встраивании в мембра-

* Любезно предоставлен Л.Д. Паценкером.

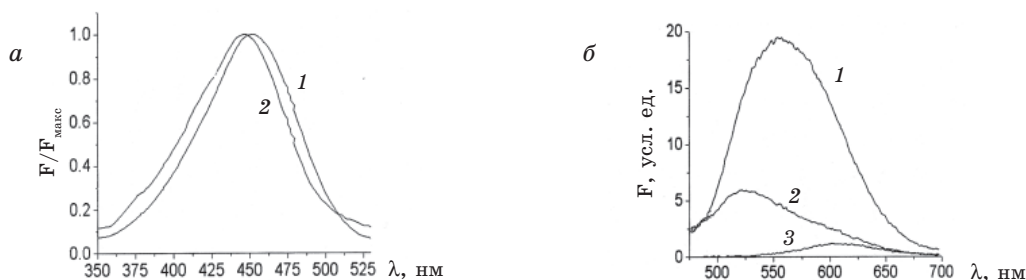


Рис. 2. Нормированные спектры возбуждения (а) и спектры флуоресценции (б) ДСМ: 1 – в ФХ-липосомах; 2 – в ФХ/Х-липосомах; 3 – в 5 мМ натрий-фосфатном буфере

ны также достаточно большой: 3354 и 5556 см⁻¹ для ФХ- и ФХ/Х-липосом соответственно. Спектры флуоресценции ДСМ, связанного с мембранами ФХ-липосом, характеризуются гладкой широкой кривой со значением полуширины спектра ($\Delta\lambda_{1/2}$), возросшим на 35 % в сравнении с аналогичным параметром для буфера (табл. 1).

части поверхностно локализованных молекул ДСМ.

Дополнительную информацию о состоянии исследуемого объекта могут дать синхронные спектры флуоресценции (ССФ). В ряде случаев они позволяют существенно улучшить разделение отдельных спектральных компонент, если таковые присутствуют

Таблица 1. Влияние липидного окружения и холестерина на параметры спектров флуоресценции ДСМ

Система	F _м , усл. ед.	λ _м , нм	Δλ _{1/2} , нм	φ
5 мМ натрий-фосфатный буфер, рН 7,4	1,02±0,40	608±5	82±2	0,002
ФХ-липосомы	19,3±1,5	565±5	111±2	0,075
ФХ/Х-липосомы	5,9±0,8	530±5	107±1	0,022

Присутствие Х влияет на интенсивность и форму спектра флуоресценции ДСМ, связанного с липидным бислоем. Интенсивность эмиссии ДСМ, встроенного в липидный бислой, содержащий мол. долю Х 45,4 %, снижается в 3,0–3,3 раза по сравнению с ФХ-бислоем (рис. 2, б). В ФХ/Х-липосомах более чем втрое по сравнению с ФХ-липосомами снижается величина квантового выхода флуоресценции ДСМ. В то же время форма спектра флуоресценции зонда становится асимметричной с хорошо выраженным коротковолновым максимумом в области 525–530 нм. В присутствии Х полуширина спектра снижается на 5 %, что говорит о некотором увеличении однородности микроокружения центров связывания зонда. Спектры возбуждения ДСМ при встраивании в ФХ-липосомы претерпевают коротковолновый сдвиг на 8 нм (с 460 до 452 нм), а при встраивании в ФХ/Х-липосомы сдвигаются в коротковолновую сторону еще на 6 нм (рис. 2, а).

в спектре [14]. При этом считается, что лучшее разделение достигается при наименьшем сдвиге ($\Delta\lambda$) между монохроматорами возбуждения и флуоресценции. Нам удалось получить удовлетворительные ССФ ДСМ начиная с величины $\Delta\lambda = 20$ нм. В то же время наиболее объективную информацию о спектральных свойствах ДСМ, связанного с мембранами, дает набор ССФ, зарегистрированный при постепенно возрастающих величинах $\Delta\lambda$ (рис. 3, а, б), а наглядно представить информацию позволяют изопотенциальные ССФ, являющиеся трехмерным вариантом представления синхронных спектров (рис. 3, в, г) [17].

Описанные изменения спектров возбуждения и флуоресценции ДСМ в целом свидетельствуют о повышении гидрофобности окружения зонда. Однако меньшая интенсивность флуоресценции зонда в ФХ/Х-липосомах может свидетельствовать как о меньшем количестве связанного с мембранами зонда, так и об увеличении тушения водой

Как видно из рис. 3, форма огибающей ССФ ДСМ в ФХ-липосомах достаточно симметрична, что не позволяет однозначно говорить о присутствии нескольких спектральных компонент. В то же время в ФХ/Х-липосомах огибающая ССФ ДСМ имеет асимметричную форму, которая позволяет предположить присутствие в спектре нескольких компонент, разделить которые тем не менее сложно.

Определенную информацию о связывании зонда с мембранами можно получить, анализируя его поведение при изменении соотношения липид/зонд. По аналогии с подходом, описанным в работах [18, 19] для связывания флуоресцентных зондов с белка-

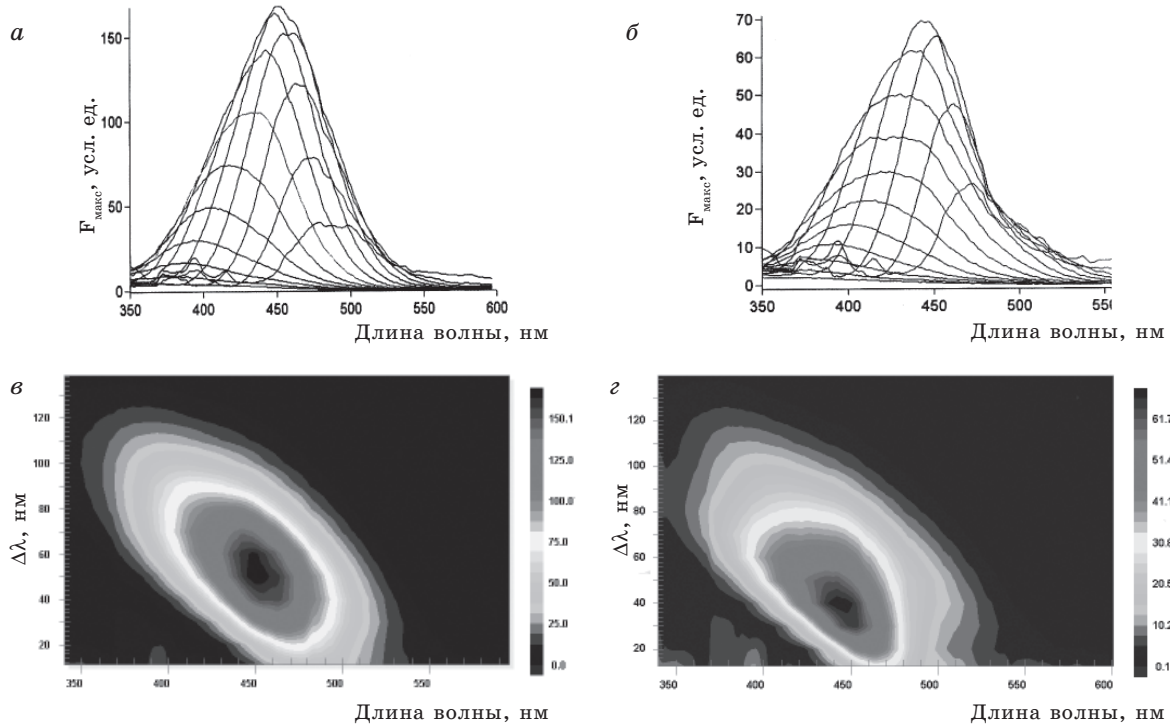


Рис. 3. Вид синхронных (а, б) и изопотенциальных синхронных (в, г) спектров флуоресценции ДСМ в ФХ- (а, в) и ФХ/Х-липосомах (б, г)

ми, можно считать, что в случае избытка мембран зонд связывается преимущественно с высокоаффинными центрами сорбции (то есть с теми, к которым он имеет наибольшее сродство), тогда как в случае избытка зонда он связывается как с высокоаффинными, так и с низкоаффинными центрами сорбции на мембранах. Как видно из рис. 4 и 5, при прямом и обратном титровании наблюдаются разнонаправленные сдвиги положения спектров флуоресценции зонда: коротковолновое смещение спектра при титровании зонда липосомами (случай избытка мембран) и длинноволновое – при титровании липосом зондом (случай избытка зонда).

Причем наиболее выражены эти изменения в липосомах, содержащих Х.

Наблюдаемый эффект можно объяснить с учетом разницы в энергетике связывания различных форм ДСМ с мембранами. Согласно данным работы [12], в которой рассматривалась энергия связывания с мембранами двух форм ДСМ – поверхностной и частично погруженной в липидный бислои, для второй формы энергия связывания втрое выше, чем для первой. То есть в присутствии мембран зонд преимущественно стремится распределиться в гидрофобные области липидного бислоя, к которым он имеет большее сродство, по мере заполнения которых на-

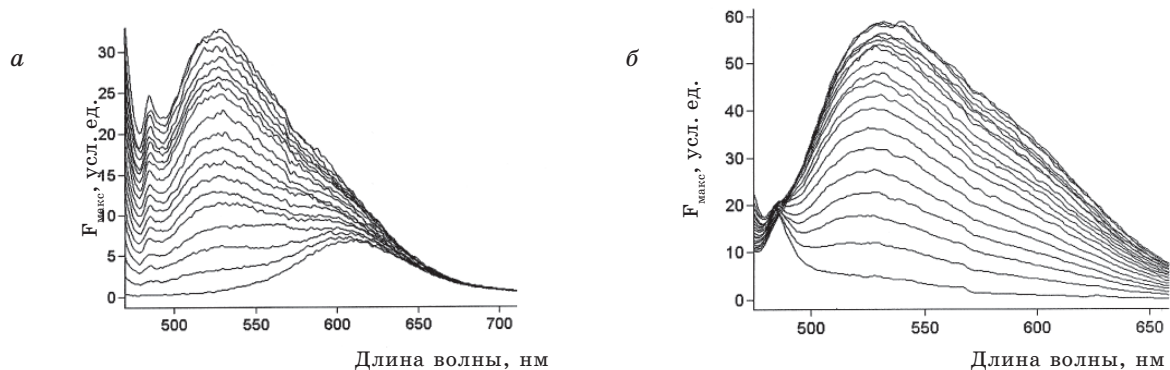


Рис. 4. Изменение вида спектров флуоресценции ДСМ в ФХ/Х-липосомах при постепенном увеличении содержания мембран (а) и зонда (б) в растворе

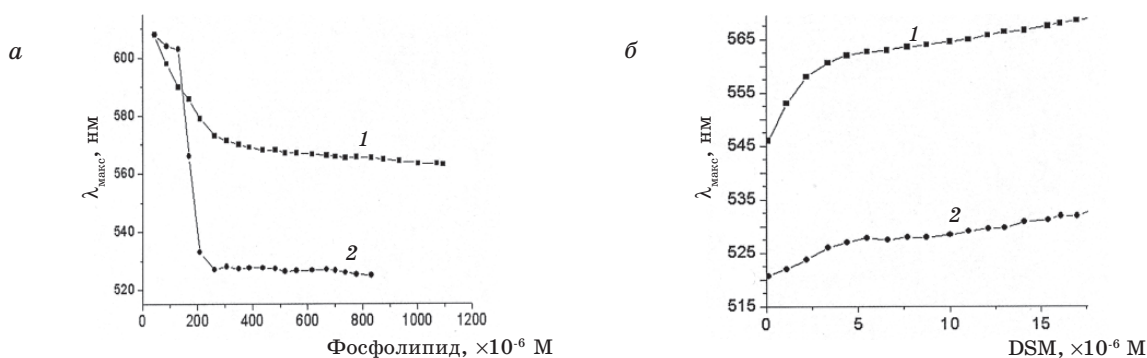


Рис. 5. Изменение положения спектров флуоресценции ДСМ в липидном бислое при прямом (а) и обратном (б) титровании: 1 – ФХ-липосомы; 2 – ФХ/Х-липосомы

чинает связываться с поверхностными центрами, к которым имеет меньшее сродство.

Оценка параметров связывания ДСМ с липидным бислоем, полученная путем двойного флуориметрического титрования по методу Скэтчарда [11], показала, что присутствие в липидном бислое Х изменяет число мест связывания (N) и значение константы связывания (K_c) зонда с липидным бислоем (табл. 2). При связывании зонда с мембранами, содержащими Х, K_c несколько возрастает, а значение N, приходящееся на 1 молекулу фосфолипида, снижается почти вдвое ($p < 0,05$). Это говорит о том, что Х и ДСМ в мембранах имеют часть общих центров связывания и в присутствии стероида эти центры становятся недоступными для зонда.

Таблица 2. Влияние холестерина на параметры связывания ДСМ с ФХ-липосомами

Липосомы	K_c, M^{-1}	N
ФХ	$5,7 \cdot 10^4$	$0,017 \pm 0,003$
ФХ/Х	$6,3 \cdot 10^4$	$0,010 \pm 0,001$

Изменение структуры мембран под влиянием Х привело, по-видимому, к появлению участков, связывание зонда с которыми стало более сильным. В то же время нельзя игнорировать возможность вытеснения под влиянием Х части молекул ДСМ, находящихся в поверхностных центрах сорбции, ближе к границе раздела мембран с водной фазой, где их флуоресценция потушена водой и не вносит вклада в общий спектр флуоресценции зонда.

Таким образом, анализ основных параметров спектров флуоресценции ДСМ показывает, что внедрение Х в липидный бислой изменяет спектральные свойства связанного с мембранами зонда, которые, в свою очередь, являются чувствительным индикатором изменения структурного состояния бислоя. Од-

нако эти параметры не позволяют разделить вклад в общий спектр флуоресценции ДСМ его отдельных компонент и охарактеризовать свойства их микроокружения.

Как видно из рис. 2, б, спектр флуоресценции зонда в ФХ-липосомах имеет вид гладкой кривой колоколообразной формы, в которой визуально трудно выделить отдельные компоненты. Однако с применением двухволнового возбуждения ($\lambda_{\text{возб.1}} = 460$ нм и $\lambda_{\text{возб.2}} = 520$ нм) было экспериментально доказано, что спектр флуоресценции ДСМ, связанного с ФХ-липосомами, является гетерогенным и состоит по крайней мере из двух компонент: «красной» и «зеленой» [12], соответствующих двум типам центров сорбции зонда, расположенным на поверхности и в начале неполярной области мембран. Не исключалась также возможность существования промежуточных форм. Гипотетическое расположение в липидном бислое молекул ДСМ, ответственных за эмиссию различных спектральных форм зонда, показано на рис. 6, а.

Для повышения однозначности интерпретации спектров флуоресценции ДСМ полезным оказывается подход, основанный на выделении в них однородной составляющей, зависящей от внутримолекулярных свойств зонда, и вычислении параметров распределения неоднородного уширения, которые определяются физико-химическими характеристиками окружения молекул зонда [20, 21]. Данный подход позволяет вычленять из суммарного спектра зонда отдельные компоненты, соответствующие различным местам его локализации в мембране, и находить параметры ν^c и σ , именуемые соответственно центром и дисперсией распределения неоднородного уширения. Параметр ν^c отражает гидрофобность микроокружения зонда более адекватно, чем традиционно используемый параметр $\lambda_{\text{макс}}$, а параметр σ позволяет охарактеризовать подвижность диполей окружения, непосредственно связанную с микровязкостью.

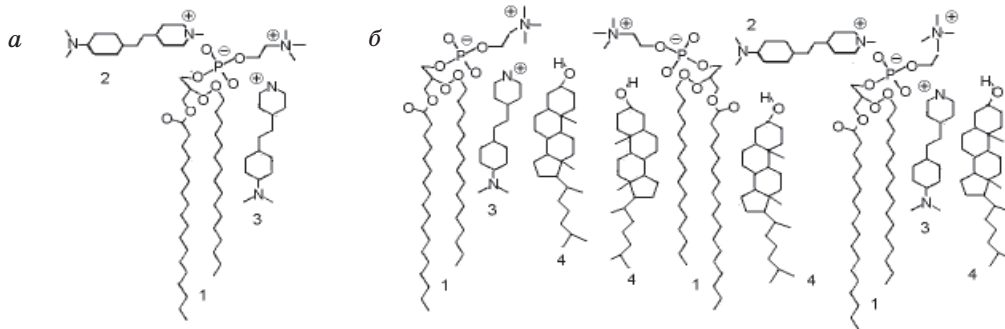


Рис. 6. Предположительная локализация ДСМ в липидном бислое из ФХ [12] и ФХ/Х:
1 – молекулы фосфатидилхолина; 2 – ДСМ (форма с «красной» флуоресценцией);
3 – ДСМ (форма с «зеленой» флуоресценцией); 4 – холестерин

Для нахождения числа спектральных компонент, соответствующих различным формам зонда, локализованного в мембранах и буфере, а также параметров их неоднородного уширения использовали модель формирования электронно-колебательных спектров многоатомных молекул, предложенную в работах [20, 21]. Спектры флуоресценции ДСМ в различных растворителях описывали уравнением [21]

$$S(\nu, C, \nu^c, \sigma) = \int \frac{1}{\pi} \cdot \frac{\Gamma(\nu_s)}{(\nu - \nu_s)^2 + \Gamma^2(\nu_s)} \mu^2(\nu_s) \times \\ \times \frac{C}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{\nu^c - \nu_s}{\sigma}\right)^2\right] d\nu_s, \quad (1)$$

где ν – частота излучаемого света; C – нормировочный коэффициент; ν^c и σ – центр и дисперсия распределения неоднородного уширения спектра; $\Gamma(\nu_s)$ – полуширина однородной лоренцевой линии перехода; ν_s – частота перехода системы; $\mu^2(\nu_s)$ – вероятность распада возбужденного электронного состояния с излучением.

Параметры C , ν^c и σ определяли методом наименьших квадратов, минимизируя функцию

$$F = \sum_{i=1}^N [I(\nu_i) - S(\nu_i)]^2, \quad (2)$$

где N – число экспериментальных точек; $I(\nu_i)$ – интенсивность экспериментального спектра.

Зависимости Γ^2 и μ^2 от частоты ν_s представляли в виде [21]

$$\Gamma(\nu_s) = a_0 + a_1\nu_s + a_2\nu_s^2; \quad (3)$$

$$\lg \mu^2(\nu_s) = b_0 + b_1\nu_s + b_2\nu_s^2. \quad (4)$$

Коэффициенты a_0 , a_1 , a_2 и b_0 , b_1 , b_2 подбирали так, чтобы в минимуме функции F выполнялось соотношение

$$f = \sqrt{F/N} \frac{1}{I_{\max}} \leq \delta, \quad (5)$$

где I_{\max} – интенсивность в максимуме экспериментального спектра; δ – погрешность измерения, не превышающая 2 %.

Функции $\Gamma^2(\nu_s)$ и $\mu^2(\nu_s)$ находили, анализируя спектры флуоресценции ДСМ в воде, буфере и смесях воды с этанолом, глицерином и ацетоном. Найденные значения коэффициентов уравнений (3) и (4) составили [22, 23]:

$$a_0 = 5,184 \cdot 10^3; a_1 = -0,526; a_2 = 1,375 \cdot 10^{-5}; \\ b_0 = -11,383; b_1 = 1,081 \cdot 10^{-3}; b_2 = -2,827 \cdot 10^{-8}.$$

Спектры флуоресценции ДСМ, связанного с мембранами липосом, описывали уравнением

$$S[\nu, (C, \nu_i^c, \sigma_i)_n] = \sum_{i=1}^n \int \frac{1}{\pi} \frac{\Gamma(\nu_s)}{(\nu - \nu_s)^2 + \Gamma^2(\nu_s)} \times \\ \times \frac{\mu^2(\nu_s) k_i C}{\sqrt{2\pi} \sigma} \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{\nu_i^c - \nu_s}{\sigma_i}\right)^2\right] d\nu_s, \quad (6)$$

где n – число спектральных компонент, соответствующих различным формам зонда; k_i – вклад i -й формы зонда в суммарный спектр; ν_i^c , σ_i – параметры неоднородного уширения i -й компоненты.

Используя описанный подход, установили, в частности, что в искусственных и природных мембранах при определенных условиях действительно могут существовать три и более спектральные формы ДСМ [22, 23], соответствующих зонду, связанному с участками мембран, отличающимися по своим физико-химическим характеристикам. В то же время, поскольку разложение спектров флуоресценции ДСМ в суспензии липосом на три составляющие (две, соответствующие различной локализации зонда в мембранах, и одну, соответствующую зонду, находящемуся во внешнем растворе) позволяет удовлетворительно описать полученные экспериментально результаты, мы ограничились указанным числом компонент. Применение описанного подхода к анализу формы спектра флуоресценции ДСМ показало, что в 5 мМ натрий-фосфатном буфере при pH 7,4 он с высокой точностью подгонки (<1 %) описывается одной компонентой с параметрами $\nu_0^c = 16000 \text{ см}^{-1}$ и $\sigma_0 = 850 \text{ см}^{-1}$ (табл. 3). Этот результат подтверждается эксперимен-

Таблиця 3. Влияние холестерина на параметры неоднородного уширения спектров флуоресценции ДСМ в модельных мембранах

Тип ЦС	ПНУ	ФХ-липосомы	ФХ/Х-липосомы
0	$V_0^c, \text{см}^{-1}$	16000±8	16000±8
	$\sigma_0, \text{см}^{-1}$	850±5	850±5
	k_0	0,040±0,005	0,16±0,02
I	$V_1^c, \text{см}^{-1}$	16850±7	16850±14
	$\sigma_1, \text{см}^{-1}$	1100±9	1150±5
	k_1	0,62±0,03	0,28±0,01
II	$V_2^c, \text{см}^{-1}$	18500±15	19050±23
	$\sigma_2, \text{см}^{-1}$	1150±7	1200±8
	k_2	0,34±0,04	0,56±0,02

Примечания: 1. ЦС – центры сорбции зонда; ПНУ – параметры неоднородного уширения.

2. Ошибка расчета ПНУ для буферной составляющей не превышала 1 %, для компонент зонда, связанного с мембранами, – 2 %.

тально тем, что при использовании различных длин волн возбуждения (400, 460 и 520 нм) положение спектра флуоресценции ДСМ в буфере не изменялось и согласуется с известными данными о наличии ДСМ в водном растворе в виде мономеров вплоть до концентрации 1 мМ [12]. При нахождении компонент спектров флуоресценции ДСМ, связанного с модельными мембранами, значения параметров v_0^c и σ_0 , определенные для «буферной» составляющей, фиксировали и продолжали выполнять аппроксимацию до совпадения теоретически полученного суммарного спектра с экспериментальным с точностью не ниже 2 %.

Для ДСМ, связанного с липосомами, удастся выделить две составляющие (I и II), различающиеся по спектральным характеристикам (рис. 7) и соответствующие различной

локализации зонда в мембранах (табл. 3). Так как величины параметров неоднородного уширения v_1^c и σ_1 для центров типа I близки к тем, которые вычислены для зонда в буферном растворе, мы предполагаем, что центры этого типа расположены вблизи поверхности, в полярной области бислоя. Поскольку молекула ДСМ заряжена положительно, можно предположить, что эти участки связывания зонда локализуются в бислое вблизи отрицательно заряженных групп молекул фосфатидилхолина. Существование участков связывания типа II, характеризующихся меньшей полярностью (большими значениями параметра v_2^c), может быть связано с погружением молекулы зонда в начало неполярной области липидного бислоя (см. рис. 6, б).

В то же время значения параметров неоднородного уширения спектров ДСМ в ФХ- и ФХ/Х-липосомах различаются по абсолютным значениям, что свидетельствует о высокой чувствительности зонда к изменениям топографии поверхностной области мембран, вызванных присутствием Х. Так, в ФХ-мембранах преобладает «красная» спектральная форма ДСМ, имеющая максимум флуоресценции при (584±3) нм и характеризующаяся параметрами неоднородного уширения v_1^c и σ_1 , равными 16 850 и 1100 см^{-1} соответственно. Вклад «зеленой» спектральной формы зонда, расположенной в коротковолновой области, почти в 2 раза меньше ($k_2 = 0,34$) по сравнению с «красной» ($k_1 = 0,62$). Она характеризуется максимумом при (534±2) нм и большими значениями параметров неоднородного уширения ($v_2^c = 18 500$ и $\sigma_2 = 1150 \text{ см}^{-1}$). В спектрах флуоресценции ДСМ, связанного с мембранами, содержащими Х, преобладает «зеленая» компонента ($k_2 = 0,56$), положение максимума которой, к тому же, становится еще более коротковолновым – (521±3) нм, а окружение зонда – более гидрофобным ($v_2^c = 19 050 \text{ см}^{-1}$) в сравнении с ФХ-мембранами.

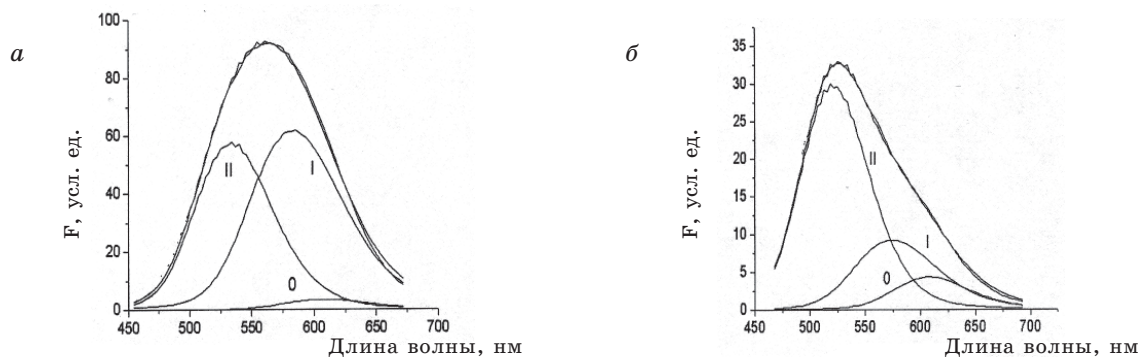


Рис. 7. Экспериментальные спектры флуоресценции ДСМ в ФХ- (а) и ФХ/Х-липосомах (б) (не обозначены цифрой) и их составляющие: 0 – зонд в буфере; I – «красная» компонента; II – «зеленая»

Таким образом, наблюдаемый в присутствии X коротковолновый сдвиг общего спектра флуоресценции ДСМ обусловлен появлением в мембранах участков сорбции зонда, характеризующихся большей гидрофобностью в сравнении с мембранами, не содержащими X. При этом в указанные области перераспределяется большая доля из общего количества молекул зонда, которое связано с мембранами и может быть обнаружено по увеличению эмиссии.

Обсуждение результатов. Обнаруженное нами снижение интенсивности длинноволновой полосы и рост коротковолновой полосы в спектре флуоресценции ДСМ, находящегося в липидном бислое в присутствии X, аналогично эффекту, наблюдаемому ранее в спектрах флуоресценции зондов ДМХ, МБА и ТНС, связанных с искусственными и природными мембранами, содержащими стероид [11]. В случае ДМХ, высокочувствительного к гидратации мембран, этот эффект сопровождался увеличением интенсивности флуоресценции зонда. Авторы объясняли его уменьшением концентрации и подвижности молекул воды, проникающих в область карбонильных групп фосфолипидов в присутствии X. В наших экспериментах, однако, изменения формы и положения максимума ($\lambda_{\text{макс}}$) спектра флуоресценции ДСМ в ФХ/Х-липосомах происходят на фоне снижения общей интенсивности ($F_{\text{макс}}$) и квантового выхода (ϕ) флуоресценции и, по-видимому, не могут быть объяснены только влиянием X на концентрацию и подвижность молекул воды в поверхностной области бислоя.

Объяснить полученные результаты можно с точки зрения современных представлений о влиянии X на структуру липидного бислоя. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению механизмов взаимодействия X с фосфолипидами, его распределение в бислое и влияние на упаковку фосфолипидов до настоящего времени остаются предметом интенсивных дискуссий. Согласно ранним представлениям, X погружен между углеводородными цепями амфифильных липидов [24]. Авторы работ [25, 26] предполагали, что наиболее энергетически выгодна ориентация, при которой гидрофобное ядро молекулы X погружено в неполярную область бислоя, а ее ОН-группа направлена наружу, в область полярных головок липидов (рис. 7), с карбонильными группами которых она может образовывать водородные связи. Это приводит к ограничению конформационной подвижности углеводородных цепей липидов и росту микровязкости бислоя. В модели «зонтика» [9] предполагается такое взаимодейст-

вие единственного гидроксильного атома молекулы X с ФХ, при котором ее неполярная часть оказывается максимально защищенной от нежелательного контакта с водой.

Разнообразие эффектов, оказываемых X на липидный бислой, может быть сведено к увеличению сегрегации полярных головок липидов [27], изменению гидратации головок фосфолипидов [28, 29], снижению содержания гош-конформации ацильных цепей [30], увеличению амплитуды движений липидов [31], уплотнению латеральной упаковки углеводородных цепей (конденсирующий эффект) [32]. В то же время перечисленные эффекты в значительной степени зависят от вида входящих в состав бислоя фосфолипидов и от соотношения X/фосфолипиды.

Для бислоя, сформированного из ФХ, экспериментально доказано увеличение степени гидратации липидного бислоя в присутствии X [33]. По-видимому, ОН-группы X, выступающие в область полярных головок липидов, увеличивают расстояние между соседними головками молекул ФХ и, таким образом, повышают гидратацию мембран. Можно ожидать, что при этом возрастает доступность поверхностной области бислоя и для молекул ДСМ, флуоресценция которых, однако, будет эффективно тушиться водой.

При используемом в наших экспериментах молярном соотношении ФХ/Х, равном 1,2 : 1, очевидно, что X не распределен в ФХ-бислое равномерно и может не только находиться в виде комплексов с ФХ, но также образовывать самостоятельные кластеры, увеличивая тем самым гетерогенность бислоя, находящегося в жидкокристаллическом состоянии. Предположительно в бислое могут сосуществовать области, свободные от X, области, содержащие комплексы с различными стехиометрическим соотношением ФХ/Х, и области, образованные исключительно молекулами X (кристаллические моногидраты). При этом должно возрасти и количество «дефектных зон», расположенных на границах упорядоченных доменов в плоскости бислоя. Существование таких дефектных зон постулируется, в частности, в широко дискутируемой в современной литературе модели суперрешетки [9]. Наблюдаемое нами увеличение содержания неполярной компоненты в спектрах флуоресценции ДСМ, связанного в ФХ/Х-липосомах, может быть следствием проникновения зонда в такие «дефектные зоны», образованные в результате нарушения нативной упаковки фосфолипидного бислоя под влиянием X. Не исключена, однако, и возможность образования комплекса между молекулами X и ДСМ в бислое, как это, например, наблюда-

лось для полиенового антибиотика люценсомицина [34].

Анализируя полученные нами результаты и данные литературы, можно предположить, что ДСМ, находящийся в бислое с высоким содержанием X, встраивается в первую очередь в дефектные области мембран, и эти зоны характеризуются наибольшей гидрофобностью. Основная же масса центров сорбции ДСМ в ФХ/Х-мембранах занята X либо его комплексами с ФХ. Очевидно, полученные нами результаты можно рассматривать как подтверждающие высказанную в литературе гипотезу об организации X в биомембранах по типу суперрешетки. Возможно, подобный механизм реализуется и в плазматических мембранах клеток, для которых дискретное распределение X более вероятно вследствие низкого сродства X к липидам, содержащим полиненасыщенные жирные кислоты, и преимущественного взаимодействия стерина с липидами, содержащими насыщенные жирнокислотные остатки [3].

Описанный подход к изучению топографии липидного бислоя с помощью анализа спектральных параметров флуоресцентного зонда ДСМ может оказаться полезным при разработке подходов к предсказанию наиболее вероятных путей взаимодействия с плазматическими мембранами лекарственных препаратов [1, 35], токсических веществ, других низкомолекулярных соединений, а также при экспериментальных исследовани-

ях молекулярных механизмов взаимодействия подобных веществ с мембранами клеток при повышении содержания X до уровня, граничащего с его предельной растворимостью. Несмотря на то, что в целом увеличение отношения X/фосфолипиды снижает жидкость и проницаемость липидного бислоя для воды и неэлектролитов [26, 36], можно предположить, что дефектные области, ограничивающие домены суперрешетки, будут существенно изменять эти показатели в сравнении с основным пулом липидов и отрицательно влиять на локальную механическую прочность клеточных мембран. Решающее значение при этом может иметь соотношение размеров дефектных областей и основного пула липидов.

Выводы

Установлено, что высокое содержание холестерина (мол. доля ~45 %) приводит к изменению структурного состояния поверхностной области искусственных мембран, сформированных из фосфатидилхолина, выражающемуся в изменении спектральных характеристик связанного с мембранами флуоресцентного зонда ДСМ и появлении в бислое участков связывания зонда, характеризующихся повышенной гидрофобностью. Полученные результаты можно рассматривать как подтверждающие высказанную ранее в литературе гипотезу организации холестерина в мембранах по типу суперрешетки.

Литература

1. *Cooper R.A.* Influence of increased membrane cholesterol on membrane function in human red blood cells. *J. Supramol. Struct.* 1978; 8, 4: 413–430.
2. *Pokorny A., Almeida P.F.* Permeabilization of raft-containing lipid vesicles by delta-lysin: a mechanism for cell sensitivity to cytotoxic peptides. *Biochemistry* 2005; 44, 27: 9538–44.
3. *Brzustowicz M.R., Cherezov V., Caffrey M. et al.* Molecular organization of cholesterol in polyunsaturated membranes: microdomain formation. *Biophys. J.* 2002; 82, 1: 285–298.
4. *Milhiet P.E., Giocondi M.C., Le Grimmelée C.* Cholesterol is not crucial for the existence of microdomains in kidney brush-border membrane models. *J. Biol. Chem.* 2002; 277, 2: 875–878.
5. *Scheiffele P., Roth M.G., Simons K.* Interaction of influenza virus haemagglutinin with sphingolipid-cholesterol membrane domains via its transmembrane domain. *EMBO J.* 1997; 16: 5501–5508.
6. *Saito H., Miyako Y., Handa T., Miyajima K.* Effect of cholesterol on apolipoprotein A – binding to lipid bilayers and emulsions. *J. Lipid Res.* 1977; 38, 2: 287–294.
7. *Apel-Paz M., Doncel G.F., Vanderlick T.K.* Impact of membrane cholesterol content on the resistance of vesicles to surfactant attack. *Langmuir.* 2005; 21 (22): 9843–9849.
8. *Kakorin S., Brinkmann U., Neumann E.* Cholesterol reduces membrane electroporation and electric deformation of small bilayer vesicles. *Biophys. Chem.* 2005; 117, 2: 155–157.
9. *Cannon B., G. Heath, J. Huang, P. et al.* Time-resolved fluorescence and fourier transform infrared spectroscopic investigations of lateral packing defects and superlattice domains in compositionally uniform cholesterol/phosphatidylcholine bilayers. *Biophysical J.* 2003; 84: 3777–3791.
10. *Gallois L., Fialo M., Gamier-Suillerot A.* Comparison of the interaction of doxorubicin, daunorubicin, idarubicin and idarubicinol with large unilamellar vesicles. Circular dichroism study. *Biochim. Biophys. Acta.* 1998; 1370, 1: 31–40.
11. *Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е.* Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М.: Наука, 1980. 320 с.
12. *Добрецов Г.Е.* Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. М.: Наука, 1989. 277 с.

13. *Mui B., Chow M.J., Hope M.J.* Extrusion technique to generate liposomes of defined size. *Meth. Enzymol.* 2003; 367: 3–14.
14. *Векшин Н.Л.* Разделение тирозиновой и триптофановой компонент флуоресценции методом синхронного сканирования. *Биофизика* 1996; 41, 6: 1176–1179.
15. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. М.: Высш. школа, 1990. 352 с.
16. *Демченко А.П.* Люминесценция и динамика структуры белков. К.: Наук. думка, 1988. 277 с.
17. *Козин Ю.И., Ромасько Н.В., Дюбко Т.С. и др.* Изучение методом флуоресцентной спектроскопии влияния озонирования крови больных с различной патологией на белки сыворотки. *Эксперим. и клин. медицина* 2005; 2: 81–88.
18. *Гаврилов В.Б.* Определение параметров связывания флуоресцентного зонда пиренового красного с сывороточным альбумином человека. *Биофизика* 2001; 46, 1: 39–42.
19. *Окладной Ю.Г., Дюбко Т.С.* Унификация подхода к оценке чувствительности и специфичности новых красителей – потенциальных флуоресцентных зондов для белков. *Функциональные материалы* 2005; 12, 3: 583–586.
20. *Бойцов В.М., Южаков В.И.* Определение ширины однородной релаксационной составляющей спектров люминесценции сложных молекул в растворах. *Докл. АН СССР* 1985; 281, 2: 358–363.
21. *Бойцов В.М.* Флуоресцентные зонды: анализ спектров для изучения гетерогенных центров сорбции. *Биол. мембраны* 1982; 4, 7: 677–695.
22. *Горбенко Г.П., Дюбко Т.С.* Взаимодействие 4-(N-диметиламиностирил)-1-метилпиридиний-N-толуолсульфоната с липосомами: анализ спектров флуоресценции. *Биофизика* 1996; 41, 2: 348–354.
23. *Горбенко Г.П., Нардид О.А., Дюбко Т.С.* Применение анализа неоднородного уширения спектров флуоресценции ДСМ для исследования структурных изменений модельных и природных мембран. *Біофіз. вісник* 1998; 1: 86–95.
24. *Phillips M.C.* The physical state of phospholipids and cholesterol in monolayers, bilayers and membranes: Progress in surface and membrane science, N.Y.: Acad. Press, 1972; 5: 139–221.
25. *Kessel A., Ben-Tal N., May S.* Interactions of cholesterol with lipid bilayers: the preferred configuration and fluctuations. *Biophys. J.* 2001; 81: 643–658.
26. *Tirri L.J., Schmidt P.C., Pullarkat R.K., Brockerhoff H.* Studies on the hydrogen belts of membranes: II. Non-electrolyte permeability of liposomes of diester, diether, and dialkyl phosphatidylcholine and cholesterol. *Lipids* 1977; 863: 863–868.
27. *Pasenkiewicz-Gierula M., Rog T., Kitamura K., Kusumi A.* Cholesterol effects on the phosphatidylcholine bilayer polar region: a molecular simulation study. *Biophys. J.* 2000; 78: 1376–1389.
28. *Ho C., Slater S., Stubbs C.* Hydration and order in lipid bilayers. *Biochemistry* 1995; 34: 6188–6195.
29. *Merkle H., Subczynski W.K., Kusumi A.* Dynamic fluorescence quenching studies on lipid mobilities in phosphatidylcholine-cholesterol membranes. *Biochim. Biophys. Acta* 1987; 897: 238–348.
30. *Rog T., Pasenkiewicz-Gierula M.* Cholesterol effects on the phosphatidylcholine bilayer nonpolar region: a molecular simulation study. *Biophys. J.* 2001; 81: 2190–2202.
31. *Lui J., Yang L.* Effect of cholesterol on DMPC phospholipid membranes and QSAR model construction in membrane-interaction QSAR study through molecular dynamics simulation. *Bioorg. Med. Chem.* 2006; 14, 7: 2225–2234.
32. *Demel R.A., De Kruijff B.* The function of sterols in membranes. *Biochim. Biophys. Acta* 1976; 457: 109–132.
33. *Karolis C., Coster H.G.L., Chilcott T.C., Barrow K.D.* Differential effects of cholesterol and oxidised-cholesterol in egg lecithin bilayers. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1368: 247–255.
34. *Capuozzo E., Crito C., Salerno C., Strom R.* Interaction of lucensomysin with cholesterol in model membranes: kinetic and structural studies. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1986; 12, 6–7: 619–626.
35. *Corti G., Maestrelli F., Cirri M., Furlanetto S., Mura P.* Development and evaluation of an in vitro method for prediction of human drug absorption. I. Assessment of artificial membrane composition. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006; 4: 346–353.
36. *Blok M.C., Van Deenen L.L., De Gier J.* The effect of cholesterol incorporation on the temperature dependence of water permeation through liposomal membranes prepared from phosphatidylcholines. *Biochim. Biophys. Acta* 1977; 464, 3: 509–518.

ВПЛИВ ВИСОКОГО ВМІСТУ ХОЛЕСТЕРИНУ НА ФОСФАТИДИЛХОЛІНОВІ МЕМБРАНИ ЗА ДАНИМИ ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО ЗОНДА ДСМ

Т.С. Дюбко

За допомогою флуоресцентного зонда ДСМ і методичних підходів, що ґрунтуються на аналізі параметрів його спектрів флуоресценції, досліджено вплив холестерину (X) на мембрани ліпосом, сформованих з яєчного фосфатидилхоліну. Показано, що високий вміст X (мол. доля 45 %) призводить до зміни структури поверхневої зони мембран, яка віддзеркалюється у зміні спектральних характеристик ДСМ і появі в бішарі більш гідрофобних ділянок зв'язування зонда. Отримані результати обговорюються, зважаючи на існуючі уявлення про структурну організацію X в мембранах, які запропоновано в гіпотезі суперрешітки.

Ключові слова: ліпосоми, холестерин, ДСМ, флуоресценція.

HIGH CHOLESTEROL LEVEL EFFECT AT THE PHOSPHATIDYLCHOLINE MEMBRANES ON THE DSM FLUORESCENT PROBE DATA***T.S. Dyubko***

By means of the DSM fluorescent probe and methodical approaches, based on its fluorescence spectra analysis, the cholesterol (CHOL) effect at the liposomal membranes, formed from egg phosphatidylcholine was investigated. It was shown that high CHOL level (mol. 45 %) leads to membranes surface changes that is expressed in DSM spectral characteristics change and more hydrophobic probe binding sites emergence in bilayer. The results obtained were discussed from the point of view of CHOL structural distribution in membranes that was proposed in the superlattice hypothesis.

Key words: *liposomes, cholesterol, DSM, fluorescence.*

Поступила 16.03.06

СРАВНИТЕЛЬНОЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАЛЬПЕЛЯ И ВЫСОКОЧАСТОТНОГО ЭЛЕКТРОДА НА СТЕНКУ ЖЕЛУДКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*М.С. Томин, Н.И. Горголь**

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

**Харьковский государственный медицинский университет*

В эксперименте на животных выявлены особенности воздействия на биологические ткани различных видов энергии и их влияние на течение репаративных процессов. Установлено преимущество ультразвуковой диссекции и коагуляции перед электрохирургическими инструментами.

Ключевые слова: *ультразвуковая скальпель, ультразвуковая коагуляция, ультразвуковая диссекция, электрокоагуляция, желудок.*

В современной хирургии несостоятельность швов при операциях на желудке достигает 5 %, что приводит в 40–50 % случаев к летальному исходу. Летальность после дистальной резекции желудка по поводу рака составляет 8–15 %, после гастрэктомии 6–18 % [1–4]. Важным фактором, приводящим к нарушению репаративной регенерации и развитию несостоятельности швов анастомоза, является гнойно-воспалительный процесс, развивающийся в результате интраоперационного инфицирования тканей шовной полосы. Другим фактором, оказывающим негативное влияние на репарацию в зоне анастомоза, является оставление лигатур, используемых для лигирования подслизистых сосудов при пересечении стенки желудка и тонкой кишки скальпелем. В решении данной проблемы одним из перспективных направлений является использование физических методов диссекции, среди которых доминирующее положение занимает высокочастотная электрохирургия. Однако большинство физических методов диссекции, наряду с обеспечением асептичности и абластичности, приводят к формированию значительной зоны коагуляционного некроза. Кроме того, не все физические методы обеспечивают гемостаз по линии рассечения полых органов брюшной полости [5–7]. Сказанное вызывает необходимость изучения и выбора наиболее оптимальных методик рассечения биологических тканей в хирургической гастроэнтерологии.

В отличие от высокочастотной электрической ультразвуковая хирургическая аппаратура имеет совершенно иной принцип работы. При взаимодействии ультразвуковых

колебаний с биологическими тканями возникает ряд эффектов, обеспечивающих рассечение ткани и коагуляцию при их минимальном повреждении.

Целью данного исследования явилось изучение морфологических и репаративных изменений, происходящих в зоне воздействия ультразвукового скальпеля.

Материал и методы. Выполнено сравнительное экспериментально-морфологическое исследование изменений, наступающих в стенке желудка при использовании ультразвукового скальпеля и монополярного электрода. Эксперимент выполнен на 60 кроликах породы шиншилла в соответствии с международными требованиями к проведению экспериментов на животных. Методика операции заключалась в продольной гастротомии длиной 3 см и наложении однорядного серозно-мышечного подслизистого шва на полученную рану. Ультразвуковая диссекция (основная группа, n = 30) производилась Harmonic scalpel (Ethicon, США) в режиме первого уровня мощности. При этом в качестве рабочей насадки использовали ножницы. Электродиссекция (контрольная группа, n = 30) производилась монополярным лезвием (Karl Storz-endoscope, Германия) с частотой тока 550 кГц и выходной мощностью 70 Вт. Контроль течения репаративного процесса оценивали в динамике с помощью микроскопии биоптатов на 3, 7, 14 и 30-е сутки после операции.

Материал, полученный от животных после выведения их из эксперимента, фиксировали в 10% -ном нейтральном формалине, проводили по спиртам и заливали в парафин, после чего изготавливали серийные сре-

зы толщиной 4–5 мкм. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур препараты окрашивали фукселемом на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофуксином по методу ван Гизон. Оценивали выраженность некротических, некробиотических, гемодинамических изменений и воспалительных изменений в области послеоперационных швов на микроскопе «Olympus BX-41» (Япония). Во всех наблюдениях с помощью окулярной линейки проводили гистостереометрические измерения ширины зоны некроза, некробиоза, демаркационного воспаления в области диссекции.

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента, разницу считали достоверной при $p < 0,005$.

Результаты. При рассечении стенки желудка ультразвуковым скальпелем по линии разреза наблюдался полный гемостаз. В динамике заживления при ультразвуковой диссекции желудка, прослеженном с 0 по 30-е сутки, наблюдалось постепенное уменьшение зоны некроза, которое происходило путем постепенной резорбции некротических масс макрофагами, а также путем прорастания и замещения ее грануляционной тканью, что происходило в условиях слабовыраженного воспаления. При этом удавалось проследить последовательные стадии воспалительного процесса. В нейтрофильную стадию, которая имела место до третьих суток после оперативного вмешательства, преобладающими кле-

точными формами являлись нейтрофильные гранулоциты. На смену этой стадии приходила макрофагальная (3–7-е сутки), а затем фибробластическая (14–30-е сутки) стадии. Регенерация в области диссекции происходила путем формирования сначала грануляционной, а затем молодой соединительной ткани. Начало восстановления эпителия отмечалось с 14-х суток. Восстановление слизистой оболочки в месте диссекции происходило путем реституции, а подслизистой основы и мышечной оболочки – путем субституции.

При исследовании характера изменений сосудов при ультразвуковой диссекции обнаружен эффект «заваривания» просвета сосудов коагулированными тромботическими массами при минимальной выраженности некробиотических изменений в стенке сосудов.

Данные гистостереометрического исследования достоверно подтвердили постепенное уменьшение ширины некроза с $(167,486 \pm 13,853)$ до $(48,388 \pm 2,777)$ мкм ($p < 0,005$), раннее исчезновение некробиотических изменений и созревание грануляционной ткани в динамике (таблица).

В контрольной группе рассечение желудка с помощью монополярного электрода в большинстве случаев сопровождалось кровотечением. В процессе заживления отмечалось длительное очищение раны от гнойно-некротического детрита. В части случаев зона некроза определялась даже на 30-е сутки (таблица). Отсутствие в грануляционной ткани зрелых клеточных форм, ослабленный коллагеногенез, отечность, а также усилен-

Динамика изменения гистостереометрических показателей у животных основной (ультразвуковая диссекция) и опытной (электродиссекция) групп

Время воздействия, сутки	Величина зоны, мкм			
	некроза	некробиоза	воспаления	грануляционной ткани / рубец
<i>Основная группа (n=30)</i>				
Нулевые	167,486±13,853	83,600±3,923	–	–
3-и	165,744±9,037	90,057±3,816	93,102±3,424	96,063±2,876
7-е	147,269±13,109	–	97,106±4,436	190,110±8,507
14-е	101,063±5,556	–	100,947±4,770	177,142±9,160
30-е	48,388±2,777	–	106,949±5,760	350,558±11,214
<i>Контрольная группа (n=30)</i>				
Нулевые	284,832±13,711	114,918±11,631	–	–
3-и	657,067±46,680	214,916±13,430	153,087±14,305	200,610±16,416
7-е	321,499±39,871	256,063±14,465	216,885±15,318	233,217±9,590
14-е	182,844±13,587	–	147,862±7,514	684,544±35,198
30-е	96,300±25,647	–	72,534±5,320	658,342±56,068

ный рост сосудов, как результат гипоксии, свидетельствовали о формировании неполноценной грануляционной ткани, склонной к воспалительному процессу и вторичным некрозам. Этому способствовал и характер воспалительной реакции, среди элементов которой продолжительное время, вплоть до 30-х суток, преобладали нейтрофильные гранулоциты. Восстановление призматического эпителия наблюдалось с 30-х суток и имело очаговый характер. При этом новообразованный эпителий характеризовался снижением высоты эпителиоцитов, низким содержанием в цитоплазме гликозаминогликанов. Процесс эпителизации был затруднен и отличался нестойкостью.

Обсуждение результатов. Независимо от типа диссектора, с помощью которого выполняли рассечение желудка, наблюдалось формирование нескольких зон деструкции: некроза, некробиоза и сосудистых нарушений, что согласуется с данными [4, 6]. Различия касались размеров названных зон и сроков их инволюции. В основной группе размеры зоны некроза, некробиоза и циркуляторных нарушений были достоверно меньшими, чем в контрольной группе, на протяжении всего периода наблюдений ($p < 0,005$). Монополярный электрод вызывал более тяжелые изменения в тканях, что выражалось достоверным увеличением зоны некроза на протяжении первых двух суток [s (284,832±13,711) до (657,067±46,680) мкм], которая окончательно стабилизировалась лишь к 3-м суткам ($p < 0,005$). В группе животных, где использовался ультразвуковой скальпель, зона некроза стабилизировалась сразу после окончания воздействия аппарата на ткань, а с третьих суток наблюдалось ее уменьшение ($p > 0,05$). В основной группе к 14-м суткам воспалительный процесс переходил в фибробластическую фазу, наблюдалось восстановление эпителия. В контрольной группе к данному сроку исследований в ране имел место выраженный гнойно-некротический процесс. К 30-м суткам в основной группе эпителизация была завершена, формировался качественный рубец. В контрольной группе наблюдалась лишь очаговая эпителизация, пролонгирование нейтрофильной фазы воспаления, имелись некротические массы. Удлинение сроков репаративных процессов в желудочной ране, нанесенной монополярным электродом, можно объяснить наличием широкой зоны некроза, характерной для данного метода рассечения, которая является

субстратом для жизнедеятельности бактерий и развития длительного воспалительного процесса.

Образование в тканях различных по размеру зон деструкции после использования ультразвукового скальпеля и монополярного электрода обусловлено различными механизмами их работы. Рассечение биологических тканей монополярным электродом основано на термическом эффекте, при котором происходит нагревание тканей до 600 °С, сопровождающееся тяжелым их повреждением. Формирующаяся зона некробиоза является нестабильной и со временем трансформируется в некроз. Ультразвуковой скальпель не вызывает глубоких патологических изменений в тканях, поскольку принцип его действия основан на использовании механической энергии и эффекте кавитации, когда ткани нагреваются не более чем до 80 °С.

Выполненные нами исследования подтвердили данные [8, 9], в которых отмечалось отсутствие кровотечения при пересечении различных биологических тканей с помощью ультразвукового скальпеля. При диссекции желудка нами во всех случаях отмечен полный гемостаз, в то время как при пересечении монополярного электрода практически всегда наблюдалось кровотечение.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о преимуществе ультразвукового скальпеля перед монополярным электродом и безопасности его использования при диссекции желудка, что подтверждается данными патогистологического исследования.

Выводы

1. При электрорассечении грануляционная ткань склонна к воспалительному процессу и вторичным некрозам, замедлению фибропластических процессов, что затрудняет процесс эпителизации.

2. Исследование характера изменений сосудов при ультразвуковой коагуляции показало эффект «заваривания» просвета сосудов коагулированными тромботическими массами при меньшей выраженности некробиотических изменений в стенке сосудов по сравнению с электрокоагуляцией.

3. Значительно меньшее повреждение стенки желудка и стойкий гемостаз при использовании ультразвукового скальпеля в сравнении с электровоздействием открывает перспективы использования данного метода в клинической практике для формирования анастомозов желудочно-кишечного тракта.

Литература

1. Власов А.П., Сараев В.В., Трофимов В.А., Степанов Ю.П. Электрохирургическая технология закрытого типа в лечении язвенной болезни. Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова 2004; 10: 14–19.
2. Черноусов А.Ф., Богопольский Г.М., Курбанов Ф.С. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1996. 155 с.
3. Demartines N., Rothenbuhler J.M., Chevalley J.P., Harder F. The single-layer continuous suture for gastric anastomosis. World J Surg. 1991; 15: 522.
4. Скобелкин О.К. Лазеры в хирургии. М.: Медицина, 1989. 256 с.
5. Кошелев В.Н., Шапкин Ю.Г., Штытов С.Н. и др. Пилоросохраняющая резекция желудка CO₂ лазером при желудочной язве. Проблемы лазерной медицины: Матер. IV Междунар. конгресса. Москва–Видное, 1997: 54.
6. Лейзерман М.Г., Лесков И.В., Наседкин А.Н. и др. Сравнительное изучение радиоволнового, лазерного и ультразвукового воздействия на биологические ткани в эксперименте. Рос. ринология 1999; 3: 16–18.
7. Msika S., Deroide G., Kianmanesh R., Iannelli A. et al. Harmonic scalpel in laparoscopic colorectal surgery. Dis. Colon. Rectum. 2001; 44, 3: 432–436.
8. Юшкин А.С., Майстренко Н.А., Андреев А.Л. Физические способы диссекции и коагуляции в хирургии. Хирургия 2003; 1: 48–53.
9. McCarus S.D. Physiologic mechanism of the ultrasonically activated scalpel. J. Am. Ass. Gynecol. Laparosc. 1996; 3: 601–608.

ПОРІВНЯЛЬНЕ МОРФОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАЛЬПЕЛЯ І ВИСОКОЧАСТОТНОГО ЕЛЕКТРОДА НА СТІНКУ ШЛУНКА В ЕКСПЕРИМЕНТІ

М.С. Томін, Н.І. Горголь

В експерименті на тваринах виявлені особливості впливу на біологічні тканини різних видів енергії та їхній вплив на течію репаративних процесів. Встановлено перевагу ультразвукової дисекції та коагуляції перед електрохірургічними інструментами.

Ключові слова: *ультразвуковий скальпель, ультразвукова коагуляція, ультразвукова дисекція, електрокоагуляція, шлунок.*

COMPARATIVE MORPHOLOGICAL STUDY EFFECTS OF ULTRASONIC SCALPEL AND HIGHFREQUENCY ELECTROCAUTER ON WALL OF THE STOMACH IN THE EXPERIMENT

M.S. Tomin, N.I. Gorgol

In the experiments with animals the peculiarities of influence on biological tissues by difficult kinds of energy and their influence on preparatory process was determinate. Determinate the positive points of applications of ultrasonic dissection and coagulation over electrosurgical instruments.

Key words: *ultrasonic scalpel, ultrasonic coagulation, ultrasonic dissection, electrocoagulation, stomach.*

Поступила 06.02.06

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПОЛИОКСИПРОПИЛЕНПОЛИОЛОВ МАРОК П-373-2-20,
П-5003-Ац, П-294-2-35
И ПРОГНОЗ ИХ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ОПАСНОСТИ
ДЛЯ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

*Н.А. Ващук, Ю.К. Резуненко, В.А. Телегин, С.В. Павличева,
Д.И. Маракушин, В.М. Криворучко*

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено токсическое влияние полиоксипропиленполиолов в условиях острого и подострого экспериментов на теплокровных животных. Установлено, что они относятся к IV классу опасности, оказывают политропное общетоксическое действие, на уровне токсических доз влияют на генеративную функцию и генетический аппарат, ингибируют и нарушают взаимодействие клеточного и гуморального иммунитета.

Ключевые слова: ксенобиотики, общетоксическое действие, специфические виды биологического действия.

Сейчас становится очевидным, что деятельность человека может привести к глубокой трансформации биосферы, что негативно повлияет на процессы жизнедеятельности. Это требует углубления и расширения знаний о биологическом действии химических веществ и обоснования прогноза их потенциальной опасности для флоры и фауны. Наши знания о возможных последствиях воздействия ксенобиотиков ограничены и явно недостаточны для тех соединений, с которыми человек в процессе своей эволюции прежде не встречался. Возник значительный разрыв между высокой способностью современной цивилизации создавать новый химический потенциал планеты и ограниченными возможностями человека и биосферы в целом воспринять действие этого потенциала с достаточной эффективностью и без серьезных отрицательных последствий. В настоящее время создана такая ситуация, когда воздействие комбинации различных химических соединений на человека и живую природу в целом трудно предсказать. Бесконтрольное использование химических соединений может иметь непоправимые последствия. Это в полной мере относится и к продуктам органического синтеза, которые по объему и ассортименту занимают лидирующее положение в мире. К таким продуктам относятся полиолы марок П-373-2-20, П-5003-Ац и П-294-2-35, которые широко используются в различных отраслях народного хозяйства для получения пенополиуретанов, пенопластов, термопластов, лаков, эмалей, гидравлических, тормозных и охла-

ждающих жидкостей, эпоксидных смол, пластмасс, искусственной кожи и др. [1]. В целях исключения вредных последствий химизации создана система предупредительных мероприятий, среди которых одним из главных является токсикологическая оценка ксенобиотиков и композиций, включающая их предварительный отбор для последующего производства и применения, ограничение допустимых уровней воздействия на производственную и окружающую среду.

Целью данного исследования явилась токсиколого-гигиеническая характеристика и обоснование потенциальной опасности для человека новой группы химических веществ – полиолов марок П-373-2-20, П-5003-Ац и П-294-2-35.

Материал и методы. Программа исследования предусматривала изучение влияния полиоксипропиленполиолов на органолептические свойства воды, процессы естественного самоочищения водоемов и организм теплокровных животных в условиях острого и подострого воздействия [1–3]. Эксперименты проводили на половозрелых белых крысах популяции Вистар, белых мышах, морских свинок, гибридных мышинных линиях BALB/C, (CBA · c57BL) · F₁, CBA/Lac и кролика породы шиншилла [4–6]. Объектами исследования являлись полиоксипропилентриол 5000М (П-5003-Ац), 370М (П-373-2-20) и полиоксипропилированный амин 290М (П-294-2-35). В ходе исследования руководствовались «Методическими указаниями по разработке и научному обоснованию предельно допустимых concentra-

ций вредных веществ в воде водоемов» и «Методическими рекомендациями по применению расчетных и экспресс-экспериментальных методов при гигиеническом нормировании химических соединений в воде водных объектов» [7, 8]. Первоочередной задачей являлось установление параметров токсичности, видовой чувствительности, кумулятивных свойств ксенобиотиков при пероральном их поступлении в организм теплокровных животных.

Были использованы общепринятые санитарно-химические, физиологические, токсикологические, морфологические, цитологические, биофизические и статистические методы исследования [9]. С целью получения токсикологической характеристики соединений и обоснования особенностей механизма биологического действия использовали набор методик, позволяющих судить о состоянии различных органов, систем и функций организма. Учитывая, что вещества относятся к малотоксичным соединениям, не обладающим высокими кумулятивными свойствами, в подостром опыте были выбраны 1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ₅₀, что составляет для П-373-2-20, П-5003-Ац и П-294-2-35 соответственно 3,23; 0,323; 0,0323; 3,62; 0,362; 0,0362 и 1,48; 0,148; 0,0148 г/кг массы животных.

Результаты и их обсуждение. Опыты показали, что испытуемые вещества относятся к малотоксичным соединениям (IV класс опасности), не обладающим видовой чувствительностью и кожно-раздражающими свойствами, кожно-резорбтивные свойства присущи в слабой степени всем соединениям. На основании коэффициентов кумуляции они являются слабо- и умеренно-кумулятивными веществами (табл. 1). Среднеэффективное время (ЕТ₅₀) гибели животных находилось в интервале первых суток наблюдения. В клинической картине острого от-

равления преобладали симптомы нарушения дыхания, гемодинамики и ЦНС.

Полиоксипропиленполиолы в дозе 1/10 и 1/100 снижали процент прироста массы тела, содержание эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина. Изменений со стороны лейкоцитарной формулы крови не установлено. Вещество 1/1000 ДЛ₅₀ не оказывало влияния на показатели белой и красной крови. По окончании подострого опыта (на 45-е сутки наблюдения) достоверно изменялась активность ферментов креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), α-гидроксibuтират-дегидрогеназы (α-ГБДГ), γ-глутаматтранспептидазы (γ-ГТ). Все соединения оказывали однонаправленное действие на динамику ферментов. Они повышали активность в сыворотке крови КФК, АсАТ, АлАТ, ЩФ, γ-ГТ, ЛДГ и снижали α-ГБДГ, что дает основание судить о нарушении окислительно-восстановительных процессов в организме и функции печени, почек, сердца, то есть органов, играющих ведущую роль в детоксикации ксенобиотиков (табл. 2). Соединение 1/1000 ДЛ₅₀ не оказывало влияния на динамику активности ферментов, что позволило считать эту дозу недействующей.

Важным этапом гигиенического нормирования вредных химических веществ в объектах окружающей среды является изучение воздействия их на генетический аппарат и генеративную функцию. Гонадотоксическое действие ксенобиотиков исследовали на половозрелых белых крысах (самцы). Опыты показали, что вещества 1/10, 1/100 ДЛ₅₀ снижают время подвижности сперматозоидов, их количество в суспензии придатка, осмотическую устойчивость и кислотную резистентность сперматозоидов на фоне повышения числа мертвых форм половых клеток.

Таблица 1. Параметры токсичности полиоксипропиленполиолов

Вещество	Вид животных	ДЛ ₀ , г/кг	ДЛ ₅₀ , г/кг	ДЛ ₁₀₀ , г/кг	ЕТ ₅₀ , ч	К _к
П-373-2-20	Белые крысы	70,0	32,3±1,4	45,0	17,3	6,12
	Белые мыши	20,0	33,5±1,7	45,0	15,8	—
	Морские свинки	20,0	35,0	45,0	16,7	—
П-5003-Ац	Белые крысы	20,0	36,2±2,3	50,0	20,3	7,35
	Белые мыши	20,0	38,3±1,6	50,0	19,8	—
	Морские свинки	20,0	35,0	50,0	20,6	—
П-294-2-35	Белые крысы	10,0	14,8±1,2	20,0	14,7	3,74
	Белые мыши	10,0	15,5±1,3	20,0	15,2	—
	Морские свинки	10,0	15,0	20,0	16,4	—

Таблиця 2. Активність ферментів в подострому опыте на 45-е сутки наблюдения под влиянием 1/100 ДЛ₅₀, (M±m) мкат/л

Фермент	П-5003-Ац	П-373-2-20	П-294-2-35	Контроль
КФК	10,46±0,35*	9,62±0,48*	12,30±0,43*	5,20±0,30
ЛДГ	11,63±1,20*	10,34±0,65*	10,72±0,80*	7,80±0,40
АсАТ	1,52±0,08*	1,43±0,22*	1,60±0,04*	0,90±0,04
АлАТ	0,32±0,04*	0,35±0,06*	0,27±0,01*	0,100±0,001
ЩФ	10,30±0,43*	11,25±0,56*	9,80±0,30*	6,30±0,20
α-ГБДГ	6,54±0,15*	5,72±0,28*	5,43±0,20*	9,30±0,08
γ-ГТ	0,620±0,015	0,64±0,04	0,56±0,02	0,20±0,01

* p<0,05; различия достоверны.

Морфологическая оценка сперматогенного эпителия выявила снижение индекса сперматогенеза, числа канальцев с 12-й стадией мейоза, количества нормальных форм сперматогоний и увеличение числа канальцев со слущенным эпителием (табл. 3).

Оценка эмбрионального материала, полученного при вскрытии белых крыс (самок), показала, что соединения в 1/10, 1/100 ДЛ₅₀ снижали массу плодов и повышали количество резорбций, вес плацент, доимплантационную, постимплантационную и общую эм-

Таблиця 3. Отдаленные последствия влияния полиоксипропиленполиолов в 1/100 ДЛ₅₀ на белых крыс (M±m)

Показатель	П-5003-Ац	П-373-2-20	П-294-2-35	Контроль
Функциональное состояние сперматозоидов: время подвижности, мин	137,2±4,8*	141,5±6,2*	129,8±4,5*	168,4±7,3
Количество сперматозоидов, млн/мл	14,60±1,05*	12,3±1,2*	11,8±1,3*	21,4±4,4
Количество мертвых форм, %	9,30±0,67*	10,20±0,93*	8,60±0,72*	4,7±0,5
Осмотическая устойчивость, % NaCl	1,86±0,17*	1,9±2,2*	2,10±0,18*	3,70±0,15
Кислотная резистентность, pH	4,50±0,35*	4,20±0,27*	4,60±0,32*	2,50±0,18
Морфологические показатели семенников: индекс сперматогенеза	2,30±0,18*	2,80±0,22*	2,70±0,25*	4,20±0,16
Количество сперматогоний	47,20±2,65*	49,60±1,87*	53,40±1,54*	69,80±3,14
Число канальцев с 12-й стадией мейоза	1,90±0,23*	2,10±0,18*	2,20±0,26*	4,10±0,35
Число канальцев со слущенным эпителием	6,20±0,33*	5,70±0,24*	6,8±0,3*	2,70±0,17
Эмбриотоксическое действие: количество живых эмбрионов	7,10±0,36*	7,60±0,25*	6,80±0,37*	10,20±0,45
Количество резорбции	1,7±0,2*	1,40±0,18*	1,80±0,23*	0,60±0,12
Количество желтых тел беременности	10,5±0,8*	11,3±0,65*	10,90±0,60*	11,3±0,7
Масса плодов, г	2,90±0,16*	3,1±0,2*	3,20±0,14*	3,90±0,15
Масса плацент, г	0,77±0,08*	0,78±0,06*	0,74±0,05*	0,51±0,13
Эмбриональная гибель				
до имплантации	12,4±0,6*	13,20±1,05*	10,4±0,8*	5,30±0,26
после имплантации	8,60±0,73*	7,20±0,65*	9,3±0,6*	3,30±0,35
общая	21,00±0,65*	20,40±0,83*	19,70±0,65*	8,60±0,29
Мутагенное действие: количество клеток с хромосомными aberrациями, %	6,30±0,42*	5,90±0,35*	6,60±0,28*	0,75±0,10
Митотический индекс клеток красного костного мозга	2,20±0,18*	3,10±0,22*	2,00±0,16*	6,8±0,4

* p<0,05; различия достоверны.

бриональную гибель. Ксенобиотики в этих дозах не оказывали тератогенного действия (табл. 3).

Определение мутагенной активности полиоксипропиленполиолов выявило, что испытуемые препараты увеличивали число клеток красного костного мозга с хромосомными абберациями. Среди них наиболее часто встречались одиночные и парные фрагменты, дицентрики, транслокации, разрывы, кольцевые хромосомы, пробелы не учитывались. Повышение уровня хромосомных аббераций в 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ сопровождалось значительным снижением митотической активности клеток красного костного мозга (табл. 3). Во всех случаях 1/1000 ДЛ₅₀ не оказывала влияния на генеративную функцию и генетический аппарат теплокровных животных.

Токсиколого-гигиеническая характеристика ксенобиотиков требует и своевременного изучения влияния их на состояние иммунной системы. Результаты исследования показали, что полиоксипропилены в 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ снижают гемолизинпродуцирующую, антителообразующую, антигенсвязывающую способность иммунокомпетентных клеток и гомотрансплантационную их активность. У животных опытных групп отмечалась ингибция функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, их кооперативное взаимодействие при реализации иммунного ответа на Т-зависимый антиген. В этих дозах вещества нарушали дифференцировку иммуноцитов, белковый и нуклеиновый обмен в лимфомиелоидных клетках, ингибировали интенсификацию этих процессов при антигенной стимуляции и снижали эндоклониеобразование в тканях иммунной системы. Исследуемые препараты в 1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ₅₀ повышали в организме уровень циркулирующих иммунных комплексов и нарушали морфологические, биохимические и культуральные свойства мик-

робиоценоза желудочно-кишечного тракта. Во всех случаях 1/10000 ДЛ₅₀ была недействующей.

Анализ полученных результатов позволил получить токсиколого-гигиеническую характеристику и обосновать прогноз потенциальной опасности полиоксипропиленполиолов для теплокровных животных и человека.

Выводы

1. Полиоксипропиленполиолы марок П-5003-Ац, П-373-2-20 и П-294-2-35 относятся к малотоксичным соединениям (IV класс опасности), не обладающим видовой и половой чувствительностью, а также кожно-раздражающими свойствами; кожно-резорбтивные свойства присущи в слабой степени всем веществам. На основании коэффициентов кумуляции являются слабо- и умеренно-кумулятивными веществами. В клинической картине острого отравления преобладают симптомы нарушения дыхания, гемодинамики и ЦНС.

2. Вещества в подостром опыте под воздействием 1/10, 1/100 ДЛ₅₀ нарушают окислительно-восстановительные процессы, приводят к развитию гипохромной анемии и лейкопении, вызывают структурно-метаболические нарушения в печени, почках, сердце – органах, играющих ведущую роль в детоксикации ксенобиотиков.

3. Полиоксипропиленполиолы П-5003-Ац, П-373-2-20 и П-294-2-35 в 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ оказывают токсическое влияние на генеративную функцию и генетический аппарат, а в 1/10, 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀ ингибируют и нарушают кооперативное взаимодействие клеточного и гуморального иммунитета. Во всех случаях 1/10000 ДЛ₅₀ была недействующей, что составляет 3,23; 3,62 и 1,48 мг/кг массы животного соответственно для П-373-2-20, П-5003-Ац и П-294-2-35.

Литература

1. Жуков В.И., Бондаренко Л.А. Задачи и перспективы развития профилактической токсикологии и гигиены ксенобиотиков: Профилактическая токсикология ксенобиотиков. Харьков: ХМИ, 1992: 3–8.
2. Елизарова О.Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении. М.: Медицина, 1971. 173 с.
3. Волощенко О.И., Медяник И.А. Гигиена и токсикология бытовых химических веществ. К.: Здоров'я, 1983. 144 с.
4. Жуков В.И., Кратенко Р.И., Резуненко Ю.К. и др. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами. Харьков: Торнадо, 2000. 390 с.
5. Цыганенко А.Я., Щербань Н.Г., Пивень В.В. и др. Токсиколого-гигиеническая характеристика фосфорсодержащих детергентов применительно к проблеме санитарной охраны водоемов. Белгород, 2001. 194 с.
6. Цыганенко А.Я., Щербань Н.Г., Бондаренко Л.А. и др. Методические основы регламентации сложных смесей: триэтаноловых солей алкилфосфатов и алкилполифосфатов в воде водоемов. Белгород, 2001. 178 с.
7. Методические указания по разработке и научному обоснованию предельно допустимых концентраций вредных веществ в воде водоемов. М., 1975: 1296–75.

8. Методические рекомендации по применению расчетных и экспресс-экспериментальных методов при гигиеническом нормировании химических соединений в воде водных объектов. М., 1979: 1943–78.

9. Каспаров А.А., Саноцкий И.В. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Центр междунар. проектов ГКНТ, 1986. 426 с.

ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛІОКСИПРОПІЛЕНПОЛІОЛІВ МАРОК П-373-2-20, П-5003-Ац, П-294-2-35 І ПРОГНОЗ ЇХНЬОЇ ПОТЕНЦІЙНОЇ ШКІДЛИВОСТІ ДЛЯ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН

М.А. Ващук, Ю.К. Резуненко, В.А. Телєгін, С.В. Павлічева, Д.І. Маракушин, В.М. Криворучко

Вивчено токсичний вплив поліоксипропіленполіолів в умовах гострого й підгострого експериментів на теплокровних тварин. Встановлено, що вони відносяться до IV класу шкідливості, викликають політропну загальнотоксичну дію, на рівні токсичних доз впливають на генеративну функцію й генетичний апарат, блокують і порушують взаємодію клітинного й гуморального імунітету.

Ключові слова: ксенобіотики, загальнотоксична дія, специфічні види біологічної дії.

TOXICO-HYGIENIC CHARACTERISTIC OF POLYOXYPROPYLENPOLYOLS P-373-2-20, P-5003-AC, P-294-2-35 AND PROGNOSIS OF THEIR POTENTIAL DANGER FOR WARM-BLOODED ANIMALS

N.A. Vashuk, Yu.K. Rezunenko, V.A. Telegin, S.V. Pavlicheva, D.I. Marakushin, V.M. Krivoruchko

It has been studied an influence of polyoxypropylenpolyols in conditions of acute and subacute experiment on warm-blooded animals. It is established that they are pertained to IV class of danger, they exert a polytropic general toxic influence. They influence upon generative function and genetic apparatus on the level of toxic doses. They inhibit and disturb an interaction between cellular and humoral immunity.

Key words: xenobiotics, general toxic influence, specific types of the biological action.

Поступила 24.01.06

ТЕРАПІЯ

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ
З ВКЛЮЧЕННЯМ СИМВАСТАТИНУ НА СТАН ЕНДОТЕЛІЮ
У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ
В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

*О.Я. Бабак, Г.Д. Фадєєнко, В.І. Молодан,
Ю.М. Шапошнікова, В.В. Школьник*

Харківський державний медичний університет

У хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця без ознак дисліпідемії виявлено достовірне підвищення вазоконстрикторних і пригнічення вазодилататорних процесів в ендотелії судин. Показано, що додання до стандартної терапії симвастатину призводить до поліпшення ендотеліальної функції та більш вираженого зниження активності ПОЛ.

Ключові слова: *симвастатин, ендотеліальна дисфункція, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця.*

Перебіг і прогноз таких захворювань, як гіпертонічна хвороба (ГХ) та ішемічна хвороба серця (ІХС), у більшості випадків залежить від функціонального стану ендотелію, зміни в якому є початковим ступенем до активного розвитку атеросклеротичного процесу і ремоделювання судин [1, 2]. Тому на сьогоднішній день висунута концепція, згідно з якою терапія ГХ та ІХС повинна обов'язково впливати органо- та ендотелійпротекторно [3, 4]. При поєднанні ГХ та ІХС передусім потрібно нормалізувати артеріальний тиск (АТ), що, само собою, повинно поліпшити функціональний стан ендотелію. Важливим компонентом терапії ІХС є гіполіпідемічна терапія з використанням статинів – блокаторів ГМГ-КоА-редуктази, які, крім гіполіпідемічної дії, мають низку плейотропних ефектів у відношенні судинного ендотелію [5]. Результати численних досліджень (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/ТехСАРS), під час яких проводилось тривале застосування різних статинів, показали, що всі вони були ефективними у пацієнтів як з гіперхолестеринемією та атеросклерозом, так і без клінічних ознак серцево-судинних захворювань, що супроводжувалось достовірним зниженням ризику розвитку атеросклерозу у здорових осіб і запобігало виникненню судинних ускладнень при різних формах ІХС [6, 7].

Проте вичерпного пояснення такої високої ефективності статинів поки не знайдено – очікуваний ефект від простого зниження рів-

ня холестерину плазми був набагато меншим. Крім того, зниження ризику гострих коронарних ускладнень під впливом статинів відмічалось раніше, ніж відбувалась істотна зміна рівнів ліпідів плазми [8, 9].

Метою даного дослідження було вивчення впливу симвастатину на функціональний стан ендотелію судин у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС без дисліпідемії.

Матеріал і методи. Було обстежено 35 хворих на ГХ І–ІІ стадії в поєднанні із стабільною стенокардією напруження П ФК (25 чоловіків – 72 % та 10 жінок – 18 %). Середній вік досліджуваних складав (50,2±7,5) років. Всі пацієнти мали підтверджену ІХС (стабільна стенокардія напруження) без дисліпідемії. До складу контрольної групи увійшли 15 осіб без ознак захворювання серцево-судинної системи. Методом випадкової вибірки усі хворі були розподілені на дві групи: 1-ша (17 хворих) отримувала терапію з включенням атенололу 25–50 мг та еналаприлу 5–10 мг 2 рази на добу, аспірину 100 мг/добу та у разі необхідності індапамід 2,5 мг з ранку; 2-га (18 хворих) – на додаток до стандартної терапії одержувала симвастатин (вазиліп «КРКА») у дозі 20 мг/добу. В дослідження не включались хворі з патологією печінки, нирок, симптоматичними гіпертензіями, а також пацієнти, що раніше одержували гіполіпідемічні препарати.

У плазмі крові хворих визначали рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) імуноферментним мето-

дом за допомогою наборів фірми «Amersham» (Великобританія). Інтенсивність ПОЛ оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) та ТБК-активних продуктів спектрофотометричним методом. Ліпідний спектр крові визначали імуноферментним методом. Плазмовий рівень стабільного метаболіту NO – NO₂ визначали спектрофотометричним методом за реакцією Грісса, метаболіт NO₃ – спектрофотометричним методом за допомогою бруцинового реактиву, рівень SH-груп у цільній крові – колориметричним методом з реактивом Еллана. Рівень концентрації цГМФ і цАМФ у плазмі крові та тромбоцитах досліджували імуноферментним методом за допомогою комерційних стандартних тест-систем НВП «Immunotech» (м. Москва). Кров забирали вранці, після 12-годинного голодування. Усі дослідження здійснювали до початку терапії, через 3 тижні та 3 місяці від початку лікування. Після відділення формених елементів сироватка зберігалася до 30 діб при температурі нижче 0 °С.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Також проводили кореляційний аналіз.

Результати та їх обговорення. Аналіз функціонального стану ендотелію показав, що в базальному стані до призначення лікування рівень ET-1 у досліджуваній групі

достовірно підвищений на 39 % ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою. При дослідженні рівнів метаболітів NO – нітритів і нітратів (NO₂, NO₃), та концентрації цГМФ у плазмі, що виступають у якості показника вазодилаторної активності ендотелію, встановлено значне зниження їх вмісту в плазмі крові – на 22,6 % ($p < 0,05$), 20,8 % ($p < 0,05$) та 25,1 % ($p < 0,05$) відповідно, у той же час середнє значення плазмового рівня цАМФ знизилася не суттєво, лише на 10,5 %, та не досягло достовірної різниці з показниками контрольної групи ($p > 0,05$). Аналіз інтенсивності ПОЛ показав достовірне підвищення (майже у 2 рази) вмісту ТБК-активних продуктів і суттєве підвищення МДА в порівнянні з контролем, що свідчить про більш високу активність процесів пероксидації та створює додаткові умови для посиленої активації NO.

Слід відзначити, що при призначенні до терапії інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту і бета-адреноблокаторів (ІАПФ та БАБ) симвастатину вже через 3 тижні рівні NO₂ і NO₃ у сироватці крові досліджуваних хворих збільшилися на 19 і 16 % відповідно ($p < 0,05$), рівень SH-груп підвищився на 11 % ($p < 0,05$) і вміст МДА зменшився на 22 % ($p < 0,05$), що свідчить про підвищення синтезу й стабільності NO (таблиця).

Основні гуморальні показники, що впливають на фактори вазоконстрикції та вазодилатації в динаміці лікування (M±m)

Показник	Група хворих	До лікування	3 тижні лікування	3 місяці лікування
ET-1, пг/мл	1-ша	6,39±0,68	6,13±0,23	5,99±0,52*
	2-га	6,42±0,62	5,73±0,24	5,43±0,51*
NO ₂ , мкмоль/л	1-ша	10,26±0,45	11,84±0,60*	13,52±0,55**
	2-га	10,16±0,41	12,93±0,64*	14,52±0,46**
NO ₃ , мкмоль/л	1-ша	23,42±1,61	23,96±1,65	24,16±1,65
	2-га	23,54±1,45	24,26±1,61	25,98±1,23*
цАМФ у плазмі, пмоль/мл	1-ша	29,68±0,96	32,49±0,82	32,48±1,10
	2-га	29,76±0,92	32,16±0,76	32,58±1,10
цГМФ у плазмі, пмоль/мл	1-ша	6,30±0,41	6,46±0,46*	6,62±0,43*
	2-га	6,34±0,45	6,45±0,41*	6,86±0,45*
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	1-ша	11,14±0,45	8,68±0,34*	8,15±0,41*
	2-га	11,09±0,42	8,07±0,25*	6,75±0,45**
МДА, мкмоль/л	1-ша	4,67±0,02	3,97±0,07	3,15±0,05*
	2-га	4,62±0,02	3,47±0,06*	3,020±0,045*
SH-групи, ммоль/л	1-ша	16,15±1,42	16,36±2,34	17,11±2,10*
	2-га	16,19±1,37	17,06±1,94*	18,14±1,17*

Примітка. $p < 0,05$; * у співставленні з показниками до лікування; ** у співставленні з показниками після 4 тижнів лікування.

Через 3 місяці терапії у хворих 2-ї групи відзначено достовірне і більш виражене підвищення рівнів NO_2 і NO_3 на фоні подальшого зростання рівня SH-груп на 14 % ($p < 0,05$) і зниження МДА та ТБК-активних продуктів на 27 % ($p < 0,05$) у порівнянні з вихідними показниками.

Призначення симвастатину сприяло потенціюванню антигіпертензивного ефекту стандартної терапії, про що свідчить наявність тенденції (статистично не достовірної) до більш значущого зниження АТ у пацієнтів 2-ї групи.

Якщо проаналізувати дані щодо дії статинів, то слід спочатку вказати на значущість впливу на функцію ендотелію гіперхолестеринемії. Відомо, що гіперхолестеринемія зменшує утворення в ендотелії судин оксиду азоту і збільшує його розпад. Зниження концентрації холестерину під впливом статинів значно покращує функцію ендотелію [5]. Проте вплив статинів на функцію ендотелію, можливо, не є повністю тотожним із зниженням холестерину. Було визначено, що симвастатин і ловастатин викликають транскрипційну активацію синтезу NO в ендотеліоцитах людини *in vitro* [8]. Функція ендотелію покращується у приматів, які отримували такі дози правастатину, які не зменшували концентрацію ЛПНЩ. Більш того, як симвастатин, так і ловастатин захищають судини при експериментальній моделі інсульту, що зумовлено підвищенням утворення в ендотелії синтезу NO , а не зниженням холестерину [10]. Крім того, доведено, що застосування статинів супроводжується зниженням рівнів прозапальних цитокінів і С-реактивного білка, зниженням кількості макрофагів і секреції ними металопротеїназ і тканинного фактора, пригніченням накопичення ефірів холестерину в макрофагах і утворення пінистих клітин [7, 8].

Нами було встановлено, що ендотеліопротекторні властивості симвастатину упереджують його гіпохолестеринемічну дію, вони починають проявлятися вже через 3 тижні від початку лікування і супроводжуються зростанням рівня метаболітів $\text{NO} - \text{NO}_2$ і NO_3 на

фоні подальшого зростання рівня SH-груп і зниженням ПОЛ. Подальше лікування пацієнтів із ГХ у поєднанні з ІХС супроводжується більш значущим відновленням функціонального стану ендотелію. Крім того, призначення симвастатину сприяло потенціюванню антигіпертензивного ефекту стандартної терапії, про що свідчить тенденція (статистично не достовірною) до більш значущого зниження АТ у пацієнтів 2-ї групи, які лікувалися з використанням статинів.

Багатьма дослідженнями доведена необхідність призначення статинів пацієнтам як з дисліпідеміями, так і для вторинної профілактики ІХС. Окрім того, в дослідженні ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) було показано, що призначення статинів пацієнтам з АГ та пограничним чи нормальним рівнем загального холестерину сприяло запобіганню серцево-судинних ускладнень і приводило до поліпшення функціонального стану ендотелію. Наші дослідження також свідчать, що терапія пацієнтів із ГХ у поєднанні з ІХС без дисліпідемії з використанням статинів є більш ефективною за впливом на стан ендотелію, ніж стандартний підхід з використанням лише гіпотензивних і антиангінальних препаратів.

Висновки

1. У хворих на ГХ I-II стадії у поєднанні з ІХС (стабільна стенокардія напруження II ФК) встановлено достовірне підвищення вазоконстрикторних процесів в ендотелії судин та зростання оксидативного стресу.

2. Призначення до стандартної антигіпертензивної терапії блокатора ГМГ-КОА редуктази – симвастатину дозволило поліпшити стан ендотелію вже через 3 тижні лікування. Це проявлялося підвищенням синтезу ендотелійпротектора NO та зростанням його метаболітів – NO_2 і NO_3 на 19 і 16 %.

3. Призначення статинів призводило до більш вираженого зниження активності ПОЛ із зменшенням МДА на 22 % та ТБК на 27 %. Одночасно відбувалося підвищення рівня SH-груп на 11 %.

Література

1. Коваленко В.Н., Гулая Н.М., Семикопная Т.В. и др. Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. Укр. кардиол. журн. 2002; 3: 5–8.
2. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? Circulation 2004; 109: 27–33.
3. Volkov V.I., Abidova K.R. Effects of inhibitors of the angiotensin-converting enzyme on endothelial dysfunction in patients with stable angina pectoris. Lik. Sprava 2001; 3: 62–65.
4. Preda I., Bencze J., Vargova K. Endothelial function and ischemic heart disease. Orv. Hetil. 2005; 146: 1047–1053.
5. van Nieuw Amerongen G.P., Vermeer M.A., Negre-Aminou P. et al. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function. Circulation 2000; 102: 2803–2809.

6. Gibbons R.J., Chatterjee K., Daley J. ACC/AHA/ACPASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 2092–2197.
7. Futterman L.G., Lemberg L. The expanding role of the HMG-CoA reductase inhibitor, the most widely prescribed drug in the world. *Am. J. Crit. Care* 2005; 4, 6: 555–558.
8. Аронов Д.М. Симвастатин (новые данные и перспективы). М.: Триада-Х, 2002: 72.
9. Kureishi Y., Luo Z., Shiojima I. et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase act and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat. Med.* 2000; 6, 9: 1004–1010.
10. Roland Govers, Ton J. Rabelink. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am. J. Physiol.* 2001; 280, 2: 193–206.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ СИМВАСТАТИНА НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеенко, В.И. Молодан, Ю.М. Шапошникова, В.В. Школьник

У больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца без признаков дислипидемии выявлено достоверное повышение вазоконстрикторных и угнетение вазодилаторных процессов в эндотелии сосудов. Показано, что добавление к стандартной терапии симвастатина приводит к улучшению эндотелиальной функции и более выраженному снижению активности ПОЛ.

Ключевые слова: симвастатин, эндотелиальная дисфункция, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца.

INFLUENCE OF THE COMBINED THERAPY WITH SIMVASTATIN INCLUSION ON ENDOTHELIAL FUNCTION CONDITION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN THE COMBINATION WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

О.Я. Babak, G.D. Fadeenko, V.I. Molodan, Yu.N. Shaposhnikova, V.V. Shkolnic

The vasoconstrictor activation and vasodilatator depression in endothelium in patients with arterial hypertension combined with ischemic heart disease with normal lipid levels were revealed. Simvastatin addition to standard therapy results to endothelial function improvement and more expressed decrease in activity of lipid peroxidation.

Key words: simvastatin, endothelial dysfunction, arterial hypertension, ischemic heart disease.

Поступила 17.02.06

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И С СОПУТСТВУЮЩИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Л.В. Журавлева

Харьковский государственный медицинский университет

Исследованы протромбиновый индекс, время рекальцификации плазмы к гепарину, содержание общего фибриногена, фибринолитическая активность плазмы, а также эхокардиографические показатели. У 254 больных ГБ, а также больных ГБ в сочетании с хроническими заболеваниями печени обнаружены взаимосвязи между уровнем общего фибриногена в сыворотке крови и массой миокарда левого желудочка. Обнаружена обратная корреляционная связь между фибринолитической активностью сыворотки крови и конечно-диастолическим объемом, ударным объемом и массой миокарда левого желудочка у больных ГБ II стадии, которая усиливалась у больных ГБ в сочетании с хроническими гепатитами и циррозами печени.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипертензивное сердце, гемокоагуляция, хронические гепатиты, циррозы печени.

Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о важной роли факторов клеточной адгезии и состояния гемостаза в патогенезе гипертонической болезни (ГБ). Нарушения функционального состояния тромбоцитов у больных ГБ II стадии выражались в появлении у половины из них спонтанной агрегации тромбоцитов, укорочении времени начала агрегации, отсутствии дезагрегации и увеличении активности агрегации [1]. Помимо достоверной активации адгезивно-агрегационных процессов, выявлено и повышение фибринолитической активности [2, 3]. Особенности функционирования системы гемостаза генетически детерминированы, в настоящее время получены доказательства кодирования определенными генами некоторых белков, отвечающих за образование и функции компонентов системы плазминогена (тканевого активатора плазминогена (ТАП), ингибитора ТАП I типа, тромбин-активированного ингибитора плазминогена, антиплазминов) и свертывающей системы (тканевого фактора, системы белков C и S, факторов II, VII, XII и XIII и многих других) [4]. Прямые и опосредованные влияния повышенного артериального давления на эндотелий, дисбаланс выработки и функциональной активности вазоконстрикторов и вазодилататоров, структурно-функциональная перестройка сосудистой стенки, активация молекул адгезии, нарушения сосудисто-тромбоцитарного и фиб-

ринолитического звеньев гемостаза создают пре- и протромботические состояния, ассоциированные с ГБ [5]. У больных ГБ, особенно зрелого и пожилого возраста, нарастает степень нарушений в системе гемостаза (угнетение ферментативного фибринолиза, противосвертывающей способности крови), что усугубляет изменение микроциркуляции и способствует ухудшению тканевого метаболизма [6]. Доказано участие усиленной агрегационной способности тромбоцитов, наряду с увеличением плазменного уровня провоспалительных цитокинов, в механизмах формирования гипертензивного сердца (ГС) [7]. О вкладе ферментативного звена коагуляции в процесс структурно-функциональной перестройки миокарда при ГБ известно мало.

Гепатоцит является основным местом синтеза всех белков свертывающей системы: К-зависимых факторов II, VII, IX и X, а также лабильного фактора V, фактора VIII, контрактильных факторов XI и XII, фибриногена и фибринстабилизирующего фактора XIII. Ингибиторы, влияющие на компоненты свертывания, также синтезируются печенью. К ним относятся антитромбин III, белки C и S и кофактор II гепарина. Болезни печени могут сопровождаться образованием структурно и функционально неполноценных белков и факторов свертывания [8]. Особенно часто при циррозе печени (ЦП), хроническом гепатите (ХГ) и острой печеночной недостаточности обнаруживается дисфибри-

ногенемия. Гепатоциты синтезируют также плазминоген и ингибиторы плазмина, такие как α_2 -антиплазмин и ингибиторы ТАП-1. Роль нарушения функционального состояния печени в дисфункции системы гемостаза при ГБ не изучалась.

Целью данной работы было выявить взаимосвязь между изменениями показателей гемостаза и эхокардиографическими параметрами у больных ГБ и с сопутствующими хроническими заболеваниями печени (ХЗП).

Материал и методы. Обследованы три группы больных: 1-я – больные ГБ II стадии ($n=185$, из них 67 мужчин и 118 женщин, средний возраст $(53 \pm 0,93)$ лет, длительность заболевания $(10,5 \pm 1,1)$ лет); 2-я – больные ГБ II стадии в сочетании с ХГ ($n=43$, из них 25 мужчин и 18 женщины, средний возраст $(50,6 \pm 1,31)$ лет, длительность заболевания ГБ $(8,2 \pm 1,66)$ лет); 3-я – больные ГБ II стадии в сочетании с ЦП ($n=26$, из них 22 мужчины и 4 женщины, средний возраст $(52,6 \pm 1,18)$ лет, длительность заболевания ГБ $(5,68 \pm 0,74)$ лет). При поступлении в клинику систолическое артериальное давление (САД) составляло у больных 1-й группы в среднем $(180,0 \pm 2,64)$ мм рт. ст., диастолическое (ДАД) – $(101,7 \pm 0,93)$ мм рт. ст.; у больных 2-й – $(166,0 \pm 3,55)$ и $(98,1 \pm 2,12)$ мм рт. ст. соответственно и у больных 3-й группы – $(163,4 \pm 2,52)$ и $(96,7 \pm 0,74)$ мм рт. ст. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Диагноз ГБ устанавливался в соответствии с классификацией, утвержденной на VI Национальном конгрессе кардиологов Украины (2000). Диагноз ХГ и ЦП устанавливался на основании рекомендаций МКБ-X (1998) и Унифицированной классификации болезней органов пищеварения НИИ гастроэнтерологии (Днепропетровск, 1998).

О состоянии свертывающей системы крови судили по результатам исследования протромбинового индекса сыворотки крови по методу Квика, времени рекальцификации плазмы к гепарину по методу Хоуэлла, общего фибриногена по методу Руберта и фибринолитической активности методом Kowalsky.

Таблица 1. Показатели коагулограммы у больных ГБ II стадии в сочетании с хроническим гепатитом и циррозом печени ($M \pm m$)

Показатель	Группы обследованных			
	контрольная ($n=20$)	с ГБ II ст. ($n=185$)	с ГБ II ст.+ ХГ ($n=43$)	с ГБ II ст.+ ЦП ($n=26$)
Протромбиновый индекс, %	$85,00 \pm 1,53$	$90,81 \pm 1,64^*$	$92,32 \pm 0,74^{* \#}$	$73,03 \pm 1,07^{* \# \wedge}$
Время рекальцификации, с	$72,50 \pm 1,28$	$80,22 \pm 1,61^*$	$90,81 \pm 1,14^{* \#}$	$102,37 \pm 1,88^{* \# \wedge}$
Общий фибриноген, г/л	$3,15 \pm 0,17$	$4,47 \pm 0,12^*$	$4,51 \pm 0,20^{* \#}$	$6,92 \pm 0,12^{* \# \wedge}$
Фибринолитическая активность, мин	$194,00 \pm 6,00$	$155,80 \pm 1,76^*$	$160,41 \pm 4,24^{* \#}$	$192,51 \pm 4,28^{* \# \wedge}$

Примечание. $p < 0,05$; * в сравнении с контролем; # в сравнении с ГБ II ст.; ^ в сравнении с ГБ II ст. + ХГ. Здесь и в табл. 2.

Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковом аппарате «Aloka-SSD-280» (Япония) с определением диаметра аорты в диастолу (ДАд), диаметра левого предсердия (ЛП), конечного систолического объема (КСО), конечного диастолического объема (КДО), ударного объема (УО), минутного объема крови (МОК), сердечного индекса (СИ), фракции выброса (ФВ), средней скорости укорочения циркуляторных волокон (V_{cf}^{c-1}), конечного диастолического размера левого желудочка (КДР), конечного систолического размера левого желудочка (КСР), толщины задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖд), толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ).

ММЛЖ рассчитывали по формуле L. Teicholz [9]: $ИММЛЖ = ММЛЖ / BSA$, $г/м^2$, где BSA – площадь поверхности тела.

Согласно Европейскому обществу гипертензии (2001) в норме ИММЛЖ составляет менее $125 г/м^2$. $ОТСЛЖ = (ТЗС + ТМЖП) / КДР$, в норме ОТСЛЖ менее 0,45 [10, 11].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. У больных 1-й группы обнаружено достоверное повышение общего фибриногена и снижение фибринолитической активности в сыворотке крови по сравнению с этими показателями в контрольной группе (табл. 1). Нарушение фибринолитической активности может быть связано с повышением в сыворотке крови уровня ингибитора ТАП-1, который под влиянием инсулина повышается в 3,6 раза. Выраженное влияние инсулина на ингибитор ТАП-1 обусловлено тем, что гормон влияет на содержание триглицеридов, которые повышают секрецию ингибитора ТАП-1 эндотелием вен, а также непосредственно стимулируют секрецию ИАП-1 клетками печени и эндотелием артерий. Метаболизм фиб-

риногена осуществляется через перманентное превращение части его в фибрин, который тонким слоем выстилает эндотелий. Происходит постоянный лизис фибрина конечным продуктом фибринолитической системы – ферментом плазмином. Процесс внутрисосудистого образования и деградации фибрина в норме строго сбалансирован. При снижении фибринолитической активности накапливающийся на интиме фибрин, являясь матрицей для фибробластов, подвергается организации, а это ведет к нарушению трофики подлежащих слоев сосудистой стенки, усилению проникновения в нее липидов и холестерина, уменьшению синтеза и высвобождения простаглицина и ТАП, скоплению и адгезии тромбоцитов, их первичной и вторичной агрегации, фиксации тромбоцитарных агрегатов, интрамуральному проникновению ростовых пластинчатых факторов и дальнейшему прогрессированию атерогенеза. Артериальная гипертензия оказывает гемодинамическое воздействие на сосудистую стенку, стимулирует регуляторные системы, эндотелиальную дисфункцию и дисбаланс в системе гемостаза [2, 12].

Преобразование свертывающей системы крови при сочетании ГБ с ХЗП характеризовалось достоверным повышением показателей протромбинового индекса, времени рекальцификации, содержания общего фибриногена и снижением фибринолитической активности в сыворотке крови по сравнению с этими показателями у больных 1-й группы. Показатели протромбинового индекса, времени рекальцификации, общего фибриногена и фибринолитической активности сыворотки крови при ГБ II стадии с ЦП были достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с идентичными показателями у больных ГБ с ХГ (2-я группа). Повышение показателей протромбинового индекса в сыворотке крови у больных 2-й группы было достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с идентичным показателем у больных 1-й группы. У больных 3-й группы повышение показателей протромбинового индекса, содержания общего фибриногена и фибринолитической активности в сыворотке крови было достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с идентичными показателями у больных 1-й и 2-й групп.

Сложная ингибиторная система воротно-печеночного бассейна, включающая образующиеся в гепатоцитах мощные естественные ингибиторы протеолиза антитромбин III и α_2 -антиплазмин, в сочетании с фибриноген- и протромбинсинтетической функцией печени делает воротно-печеночный сосудистый регион одним из главных регуляторов гемостатического гомеостаза [13]. Заболева-

ния печени и функциональная недостаточность этого органа сопровождаются снижением гемокоагуляционной и повышением фибринолитической активности. При ХЗП могут развиваться комплексные изменения со стороны белков свертывания, способствующие развитию коагулопатии и ДВС-синдрома. К стимулирующим эти процессы механизмам относят нарушение выведения активных факторов свертывания и эндотоксемию [14]. Изменение гемореологии и микроциркуляции при ГБ существенно влияет на гемодинамические показатели [15]. Гемодинамический стресс является пусковым механизмом системного воспалительного ответа организма в виде цитокин-индуцированного васкулита. Цитокины, активируясь по каскадному механизму, при достаточной силе и продолжительности действия стрессового раздражителя быстро вызывают переход локальной реакции защитного характера в деструктивный процесс на уровне целого организма. В результате «цитокинового взрыва» возникают активация цикло- и липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, NO-синтетазы, оксидантный стресс, цитолитические реакции. Эти процессы запускают первичный (сосудистотромбоцитарный) гемостаз и ферментативную коагуляцию [16, 17]. Нарушение свертывающих факторов крови у больных ГБ с ХЗП может способствовать более выраженному изменению тромбопластической активности сосудистого эндотелия, повышению проницаемости стенки сосудов, что приводит к образованию пленки фибриногена, снижению скорости кровотока и нарушению микрогемодинамики.

При исследовании эхокардиографических показателей у больных 1-й группы (табл. 2) установлено достоверное увеличение параметров ЛП, КСО, КДО, УО, МОК и снижение ФВ и V_{cf}^{c1} по сравнению с этими показателями в контрольной группе, что могло свидетельствовать о снижении насосной функции и сократительной способности миокарда. Наряду с этим отмечено достоверное увеличение КДР, КСР, ТЗСЛЖд, ТМЖПд и ММЛЖ. У больных 2-й группы установлено достоверное увеличение по сравнению с контролем показателей КДО, КСО, УО, МОК, КДР, КСР, ТЗСЛЖд, ТМЖПд, ММЛЖ, ИММЛЖ, ОТСЛЖ и снижение – ФВ и V_{cf}^{c1} . У больных 3-й группы изменение достоверно по сравнению с контролем увеличивались показатели ДАд, ЛП, КДО, КСО, УО, МОК, КДР, КСР, ММЛЖ, ИММЛЖ, ОТСЛЖ и снижались – ФВ и V_{cf}^{c1} . При этом изменение показателей КДО, КСО, УО, МОК, ФВ, ММЛЖ и ИММЛЖ было достоверно в срав-

Таблица 2. Основные эхокардиографические показатели у больных ГБ II стадии в сочетании с хроническим гепатитом и циррозом печени ($M \pm m$)

Показатель	Группы обследованных			
	контрольная (n=20)	с ГБ II ст. (n=185)	с ГБ II ст.+ ХГ (n=43)	с ГБ II ст.+ ЦП (n=26)
ДАд, см	3,26±0,06	3,10±0,05	3,06±0,05	3,00±0,03*
ЛП, см	2,76±0,11	3,67±0,09*	3,76±0,09	3,82±0,10*
КСО, см ³	44,60±0,25	70,30±0,49*	82,30±0,72*#	78,40±0,81*^
КДО, см ³	121,00±1,12	163,20±1,41*	177,30±1,18*#	151,20±1,09*^
УО, см ³	76,40±1,02	92,90±1,08*	95,00±0,71*	72,80±0,69*^
МОК, л/мин	5,50±0,08	7,00±0,07*	6,84±0,06*	6,11±0,03*^
ФВ, %	63,00±0,78	56,00±0,53*	53,00±0,52*#	48,00±0,47*^
V _{cf} ⁻¹ , см/с	0,90±0,09	0,82±0,05*	0,58±0,03*#	0,52±0,04*
КДР, см	4,81±0,06	5,36±0,06*	5,53±0,08*	5,63±0,09*
КСР, см	3,35±0,03	3,63±0,03*	3,89±0,04*	4,15±0,05*
ТЗСЛЖд, см	0,98±0,03	1,36±0,04*	1,48±0,04*	1,69±0,03*
ТМЖПд, см	0,88±0,03	1,21±0,03*	1,24±0,03*	1,23±0,04*
ММЛЖ, г/м ²	152,50±1,34	226,20±2,06*	238,00±1,55*#	252,80±1,20*^
ИММЛЖ, г/м ²	82,90±0,68	129,20±1,34*	131,40±0,54*#	137,40±0,41*^
ОТСЛЖ	0,38±0,01	0,47±0,01*	0,46±0,02*	0,44±0,01*

нении с идентичными показателями у больных 2-й группы, что свидетельствовало о том, что изменения структурно-функционального состояния миокарда со снижением его насосной функции усугублялись параллельно с прогрессированием патологического процесса в печени.

По результатам проведенного исследования установлена прямая корреляционная связь между уровнем общего фибриногена в сыворотке крови и ММЛЖ у больных ГБ II стадии ($r = +0,41$; $p < 0,05$), а также у больных ГБ II стадии в сочетании с ХГ и ЦП ($r = +0,47$ и $+0,52$ соответственно и $p < 0,05$). В ходе снижения фибринолитической активности сыворотки крови выявлена обратная корреляционная связь между ее показателями и параметрами КДО, УО и ММЛЖ у больных ГБ II стадии ($r = -0,46$; $-0,51$; $-0,53$ соответственно и $p < 0,05$), которая усиливалась у больных ГБ II стадии в сочетании с ХГ ($r = -0,52$; $-0,55$; $-0,59$ соответственно и $p < 0,05$) и ЦП ($r = -0,57$; $-0,60$; $-0,65$ соответственно и $p < 0,05$).

В концепции патогенеза ГБ и ГС недостаточно учитывается вклад нарушений реологических свойств крови, состояния сосудисто-тромбоцитарного и ферментативного звеньев патогенеза. Нарушение функционального состояния печени влечет за собой изменение метаболизма факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови, что вносит вклад в прогрессирование изменений со стороны структуры и функции миокарда при ГБ.

Выводы

1. При сочетании гипертонической болезни с хроническими заболеваниями печени обнаружено достоверное повышение показателей протромбинового индекса, времени рекальцификации, содержания общего фибриногена и снижение фибринолитической активности в сыворотке крови по сравнению с аналогичными показателями у больных с гипертонической болезнью.

2. Показатели протромбинового индекса, времени рекальцификации, общего фибриногена и фибринолитической активности сыворотки крови при гипертонической болезни II стадии с циррозом печени были достоверными ($p < 0,05$) по сравнению с идентичными показателями у больных гипертонической болезнью II стадии с хроническим гепатитом.

3. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем общего фибриногена в сыворотке крови и массы миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью II стадии, а также у больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с хроническим гепатитом и циррозом печени. При снижении фибринолитической активности сыворотки крови обнаружена обратная корреляционная связь между ее показателями и параметрами конечного диастолического объема, ударного объема и массы миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью II стадии, которая усиливалась у больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с хроническим гепатитом и циррозом печени.

Литература

1. *Задионченко В.С., Богатырева К.М., Адашева и др.* Лечебная коррекция нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и реологии крови у больных артериальной гипертензией. *Терап. архив* 1996; 4: 63–67.
2. *Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н.* Патогенез и лечение тромбоцитарных нарушений в кардиологии. Харьков: Торнадо, 2003: 44–52.
3. *Чаяло П.П.* Патопфизиология сосудистой стенки при артериальной гипертензии: роль гемодинамических факторов и апоптоза (возрастные особенности). *Проблемы старения и долголетия* 2002; 3: 221–234.
4. *Lane D.A.* Haemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombosis. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2002; 32 (suppl.2): 14.
5. *Гуцол Л.П.* Активність гемостатичних процесів у хворих на гіпертонічну хворобу. Матер. Укр. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів». К.: Моріон, 2001: 118.
6. *Коломоєць М.Ю., Федів О.І., Андрусак О.В. та ін.* Сучасна діагностика та корекція порушень метаболічної, гемокоагуляційної ланки гомеостазу та морфофункціонального стану еритроцитів при патології внутрішніх органів у хворих різного віку: Метод. рекомендації. Чернівці, 2003: 10–12.
7. *Kovalyova O., Asheulova T., Ambrosova T.* Relationships between tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1, left ventricular mass and platelet adhesion in hypertension. X European meeting on hypertension. Goteborg (Sweden), 2000: 2: 138.
8. *Шерлок Ш., Дули Д.* Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук-во. Пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина М.: Гэотар Медицина, 1999: 52–54.
9. *Ковальова О.М., Ащеулова Т.В., Нижегородцева О.О., Лепєєва О.А.* Сучасні аспекти діагностики, прогнозу та лікування гіпертензивного серця: Метод. рекомендації. Харків, 2003. 30 с.
10. Клиническая ультразвуковая диагностика: Руководство для врачей. В 2 т. Т.1. Под ред. Н.М. Мухарлямова. М.: Медицина, 1987: 14–155.
11. *Levy D., Savage D., Garrison R.I. et al.* Echocardiography criteria for left ventricular hypertrophy (The Framingham Heart Study). *Amer. J. Cardiology* 1987; 59: 956–960.
12. *Братчик А.М.* Клинические проблемы фибринолиза. К.: Здоров'я, 1993: 98–100, 101–102.
13. *Братчик А.М.* Нарушение механизма органной регуляции фибринолиза в патогенезе геморрагического синдрома при циррозе печени. *Терап. архив* 1982; 2: 62–67.
14. *Violi F., Ferro D., Basili S. et al.* Association between low-grade disseminated intravascular coagulation and endotoxaemia in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol.* 1995; 10: 531.
15. *Шабанов В.А., Терехина Е.В., Костров В.А.* Изменения реологических свойств крови у больных гипертонической болезнью. *Терап. архив* 2001; 10: 70–73.
16. *Черний В.И., Кабанько Т.П., Кузнецова И.В.* Нарушения в системе гемостаза при критических состояниях. К.: Здоров'я, 2000: 48–56.
17. *Ребров А.П., Воскобой И.В.* Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. *Терап. архив* 2004; 1: 78–82.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ ТА ЕХОКАРДІОГРАФІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ І З СУПУТНИМИ ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ

Л.В. Журавльова

Досліджено протромбіновий індекс, час рекальцифікації плазми до гепарину, вміст загального фібриногену і фібринолітичну активність плазми, а також ехокардіографічні показники. У 254 хворих на ГХ, також на ГХ у поєднанні з хронічними захворюваннями печінки виявлено взаємозв'язки між рівнем загального фібриногену в сироватці крові та масою міокарда лівого шлуночка. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між фібринолітичною активністю сироватки крові та кінцево-діастолічним об'ємом, ударним об'ємом і масою міокарда лівого шлуночка у хворих на ГХ, який підсилювався у хворих на ГХ в поєднанні з хронічними гепатитами та циррозами печінки.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, гіпертензивне серце, коагуляційний гемостаз, хронічні гепатити, цирози печінки.

RELATIONSHIP OF COAGULATION HEMOSTASIS SIGNS AND ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND ASSOCIATING CHRONIC LIVER DISEASES

L.V. Zhuravlyova

Prothrombin index, the time of plasma recalcification to heparin, the content of total fibrinogen, fibrinolytic activity of plasma and echocardiographic parameters at 254 patients were studied. The correlation between the level of total fibrinogen and left ventricular myocardium mass is found in hypertensive patients and in patients with chronic liver diseases. The negative correlation between the fibrinolytic activity of blood serum and end diastolic volume, stroke volume and left ventricular myocardium mass is revealed in patients with hypertension. This correlation has increased in patients with hypertension associated with chronic hepatitis and liver cirrhosis.

Key words: hypertension, hypertensive heart, coagulation hemostasis, chronic hepatitis, liver cirrhosis.

Поступила 16.03.06

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ X У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

*Н.А. Кравчун, Салех С.Х. Нажар**

*Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского
АМН Украины, г. Харьков*

**Харьковский государственный медицинский университет*

У 65 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II–III ФК) с метаболическим синдромом X выявлено, что нарушение миокарда левого желудочка с прогрессированием ХСН зависело от наличия гипертрофии миокарда левого желудочка, высокого артериального давления, степени ожирения, нарушения углеводного и липидного обмена. Комбинированная терапия (симвастатин + лизиноприл + триметазидин MR) на фоне базовой терапии диуретиками, карведилолом, спиронолактоном, аспирином, нитратами дает хороший клинический эффект с улучшением и нормализацией показателей систолической функции миокарда левого желудочка, снижением концентрации инсулина, особенно у больных старших возрастных категорий.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, метаболический синдром X, инсулинорезистентность, дислипидемия, гипертрофия миокарда левого желудочка.

В настоящее время под термином метаболический синдром X (МСХ) понимают комплекс метаболических и гемодинамических нарушений, основным клиническим проявлением которого являются ожирение, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ). Зачастую у пациентов с МСХ быстро развиваются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Важными звеньями патогенеза ХСН признаны нарушения гуморальной регуляции, значимость которых возрастает у лиц пожилого и старческого возраста. Перспективным направлением в лечении ХСН считается назначение средств метаболической терапии [1], которые обладают цитопротекторными свойствами и рекомендуются для применения пациентам старших возрастных групп. Для препарата метаболического ряда – триметазидина – обнаружено β_2 -адреносенситизирующее [2, 3], инсулиноподобное действие, способность влиять на систему оксида азота и стимулировать ацетилхолиновые рецепторы эндотелия [4], что может свидетельствовать о возможном позитивном действии триметазидина на показатели гормональной регуляции при его включении в комплексную терапию больных ХСН с синдромом инсулинорезистентности.

Целью настоящей работы явилось изучение липидного профиля и его связи с показателями углеводного обмена и кардиогемоди-

намики при ХСН у больных с МСХ и их терапевтическая коррекция, включая препарат метаболического ряда триметазидин MR.

Материал и методы. Обследованы 27 мужчин 45–73 лет и 47 женщин 45–73 лет с признаками ХСН I–III ФК по NYHA: одышкой, отеками нижних конечностей, сердцебиением, слабостью при физической нагрузке. У всех пациентов имели место абдоминальное ожирение и АГ. Пациенты находились на лечении в городской клинической больнице № 27 г. Харькова и Институте проблем эндокринной патологии по поводу ИБС и гипертонических кризов, из них у 29, страдающих типичными приступами стенокардии напряжения, был диагностирован диффузный кардиосклероз без инфаркта миокарда в анамнезе; у 36 – документирован ранее перенесенный инфаркт миокарда (у 22 – крупноочаговый, у 14 – мелкоочаговый). У всех больных в анамнезе отмечалась гипертоническая болезнь (ГБ) более 5 лет. Наблюдение больных продолжалось в течение месяца. Пробы крови из локтевой вены брали в утренние часы строго натощак (после 12 часов голодания) в положении сидя.

Измеряли уровень систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), содержание в крови общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности иммуноферментным методом (наборы «Cholesterol Liqokolor», Германия), триглицеридов (ТГ) иммуноферментным методом (набор

«Triglycerides GPO», Германия). Уровень глюкозы определяли в крови глюкооксидантным методом с помощью наборов «Филлист-диагностика» (Украина). Инсулин в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью наборов «Рио-Инс-ПГ125I» (Беларусь). Показатели внутрисердечной гемодинамики оценивали с помощью эхокардиографа «Радмир» (Украина). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле [5]: $ММЛЖ = 1,04 [(ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДРЛЖ)З - КДРЛЖ]З - 13,6$, где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка. Затем рассчитывали индекс ММЛЖ – ИММЛЖ (отношение ММЛЖ к росту). Согласно классификации ГМЛЖ [6], ИММЛЖ = 143 г/м и более у мужчин, 102 г/м и более у женщин.

Определяли антропометрические показатели: рост, массу тела, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ) согласно критериям МСХ по ВОЗ. Индекс массы тела рассчитывали как отношение массы тела к росту, возведенному в квадрат: $ИМТ = \text{масса, кг} / \text{рост}^2, \text{ м}^2$ (индекс Кетле). О распределении подкожной жировой клетчатки судили по отношению ОТ/ОБ [7]. Полученные результаты статистически обрабатывали.

Результаты. В зависимости от уровня инсулина натощак больные были распределены на две группы: 1-я группа (32 чел.) – 4,4 – 23,9 мкЕд/мл; 2-я (29 чел.) – 24,0 – 56,0 мкЕд/мл. Гемодинамические и биохимические показатели больных обеих групп представлены в табл. 1.

Нормальная концентрация инсулина натощак равна 6 – 24 мкЕд/мл. Для стимуляции секреции инсулина использовали пероральный тест толерантности к глюкозе по А.И. Карпищенко и др. [8] у здоровых и больных сахарным диабетом разного возраста. Нормальная концентрация глюкозы натощак у лиц до 50 лет составляет 3,5 – 5,7 ммоль/л, через 1 ч после теста – до 8,8 ммоль/л, через 2 ч – 6,6 ммоль/л; пограничное состояние характеризуется такими показателями: натощак – до 7,0 ммоль/л, через 1 ч – 8,8 – 9,9 ммоль/л, через 2 ч – 6,6 – 7,7 ммоль/л. При сахарном диабете исходный уровень глюкозы составляет свыше 7,0 ммоль/л, через 1 ч – более 9,9 ммоль/л, через 2 ч – более 7,7 ммоль/л. У лиц старше 50 лет нормальным считается уровень глюкозы натощак до 6,2 ммоль/л, через 1 ч – до 9,8 ммоль/л, через 2 ч – 7,7 ммоль/л. Пограничное состояние – уровень глюкозы натощак – до 7,2 ммоль/л, через 1 ч – до 11,0 ммоль/л, через 2 ч – до 8,8 ммоль/л. При сахарном диабете эти значения составляют соответственно более 7,2 и 8,8 – 11,0 ммоль/л.

В норме концентрация инсулина при проведении теста толерантности к глюкозе изменяется следующим образом: через 30 мин – 25 – 231 мкЕд/мл, через 1 ч – 18 – 276 мкЕд/мл, через 2 ч – 16 – 166 мкЕд/мл, через 3 ч – 4 – 38 мкЕд/мл [9].

Отмечалась тенденция к высокому уровню САД, ДАД у больных 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы. ИМТ и ОТ/ОБ

Таблица 1. Антропометрические параметры, показатели липидного обмена у больных с метаболическим синдромом X и XCH в зависимости от уровня инсулина в сыворотке крови натощак

Показатель	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=29)
Возраст, лет	62,50±3,10	61,40±5,20
ИМТ, кг/м ²	29,40±0,60	32,20±0,70*
ОТ/ОБ	0,96±0,01	0,98±0,01*
САД, мм рт. ст.	146,50±2,90	164,90±3,90*
ДАД, мм рт. ст.	89,70±2,10	95,10±1,90*
ХС _{общ} , ммоль/л	5,64±0,45	6,12±0,91
ТГ, ммоль/л	1,67±0,18	2,79±0,62*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,81±0,54	4,97±0,12*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,37±0,33	0,87±0,10*
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,22±0,18	9,10±0,48*
Инсулин натощак, мкЕд/мл	12,00±0,50	43,20±3,40*
Инсулин через 2 ч, мкЕд/мл	40,00±5,40	76,40±7,40*

Примечание. * p<0,05. Здесь и в табл. 2–4.

(признак абдоминального ожирения) были выше у больных 2-й группы. Анализ липидного спектра показал тенденцию к высокому уровню общего ХС и ТГ, значения которых практически достигли максимальных величин во 2-й группе, тогда как были более достоверно низкими уровни ХС ЛПВП. Анализ показателей углеводного обмена показал, что концентрация глюкозы и инсулина натощак оказались достоверно более высокими во 2-й группе.

Установлено, что гиперинсулинемия у больных 2-й группы ассоциируется с гиперлипидемией и является фактором риска атеросклероза, в частности предиктором развития осложнений ИБС и ХСН, что совпадает с данными [10, 11].

По данным [12], инсулинорезистентность может быть обусловлена наличием центрального типа ожирения, поскольку ожирение является важным компонентом МСХ.

Известно, что следствием нарушения липидотранспортной системы при атеросклерозе является холестеринемия в результате повышения ХС ЛПНП [13]. Однако инсулинорезистентность ассоциируется в основном с гипертриглицеридемией, сопряженной со снижением уровня ХС ЛПВП.

Нами установлено, что усиление инсулинорезистентности сопряжено с повышением как уровня триглицеридов, так и общего ХС и ХСЛПНП. Инсулинорезистентность может влиять на развитие и формирование АГ как напрямую, так и через гиперинсулинемию и повышение концентрации свободных жирных кислот. САД и ДАД имеют тенденцию к высоким значениям при выраженной гиперинсулинемии (табл. 1). Таким образом, показано, что инсулинорезистентность играет роль связующего звена между определенными факторами риска атеросклероза, ухудшая

показатели липидного профиля. К числу факторов риска, объединяемых вокруг инсулинорезистентности, относятся абдоминальный тип ожирения, повышенный уровень ТГ, общего ХС, ХС ЛПНП, сопряженный со снижением ХС ЛПВП, наличие АГ.

В табл. 2 приведены результаты развития МСХ в зависимости от ИМТ: В 1-й группе ИМТ = 24 – 30 кг/м², во 2-й – более 30 кг/м². У больных 2-й группы показатели САД и ДАД, уровень общего ХС и ТГ были выше. Высокая концентрация ТГ во 2-й группе сопровождалась снижением уровня ХСЛПВП. Уровень глюкозы натощак и концентрация инсулина натощак также были выше у больных 2-й группы.

Выявлена корреляция между величиной ИМТ и уровнем инсулина натощак ($r=0,654$, $p<0,05$) и общего ХС ($r=0,724$; $p<0,05$). Корреляционный анализ показал также ассоциацию гиперинсулинемии с гиперлипидемией: уровнем ТГ ($r=0,775$; $p<0,05$), общего ХС ($r=0,621$; $p<0,05$), ХС ЛПНП ($r=+0,723$; $p<0,05$). По-видимому, избыточная масса жировой ткани в абдоминальной области связана с проявлением МСХ. Высокая концентрация свободных жирных кислот (СЖК) в крови воротной вены, обусловленная повышенной липолитической активностью большой по массе абдоминально локализованной жировой ткани, индуцирует одновременно гипергликемию и гиперинсулинемию [14]. Это является возможным механизмом развития МСХ.

Если учесть связь гиперинсулинемии и АГ, то рассмотренный механизм с участием СЖК оказывается тем метаболическим звеном, которое объединяет рассмотренные компоненты в единый синдром. Полученные данные свидетельствуют о том, что ожирение, особенно его абдоминальный тип, мо-

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных с метаболическим синдромом Х и ХСН в зависимости от ИМТ

Показатель	1-я группа, ИМТ = 24–30 кг/м ²	2-я группа, ИМТ > 30 кг/м ²
Возраст, лет	64,40±2,70	62,80±5,10
ИМТ, кг/м ²	24,02±0,50	34,90±0,90*
ОТ/ОБ	0,94±0,06	0,99±0,08*
САД, мм рт. ст.	170,04±6,40	184,10±2,30*
ДАД, мм рт. ст.	99,88±4,03	104,96±1,12*
ХС _{общ} , ммоль/л	6,99±0,42	7,11±0,20
ТГ, ммоль/л	1,98±0,60	3,22±0,08*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,50	1,18±0,12
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,05±0,20	6,89±0,10*
Инсулин натощак, мкЕд/мл	18,38±8,33	32,12±6,48*

жет оказаться звеном, углубляющим развитие инсулинорезистентности. Этим объясняется тот факт, что у больных с инсулинорезистентностью велик риск развития атеросклероза и ИБС и усугубляется прогрессирование ХСН.

Полученные результаты развития инсулинорезистентности в зависимости от гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) представлены в табл. 3.

Таблица 3. Показатели эхокардиографии, антропометрические параметры, показатели липидного и углеводного обмена у больных ХСН с метаболическим синдромом X в зависимости от гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ)

Показатель	Группа с ГМЛЖ	Группа без ГМЛЖ
Возраст, лет	65,80±6,20	61,40±3,40
ИМТ, кг/м ²	33,86±2,02	26,46±0,42*
ОТ/ОБ	0,89±0,40	0,91±0,30
ОХС, ммоль/л	6,84±0,26	4,92±0,39*
ТГ, ммоль/л	2,06±0,54	2,12±0,06
ММЛЖ, г	199,00±6,22	149,50±6,24*
ИММЛЖ, г/м	175,70±4,31	84,47±3,42*
Отн. толщина стенки миокарда ЛЖ	0,51±0,06	0,46±0,08*
КДР, см	6,70±0,34	4,19±0,35*
КДО, мл	156,80±7,70	140,60±5,80*
ФВ, %	52,80±4,23	62,98±2,33*
САД, мм рт. ст.	184,68±4,01	170,12±3,98*
ДАД, мм рт. ст.	107,80±4,70	94,44±2,40*
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,01±0,20	4,92±0,30
Инсулин натощак, мкЕд/мл	40,02±6,22	30,70±7,61
ФК ХСН	2,89±0,05	1,77±0,08*

Известно, что повышенное АД ухудшает диастолическую функцию [15]. Нами показано, что повышение КДР и КДО при ГМЛЖ прямо коррелирует с САД ($r=0,785$; $p<0,05$ и $r=0,738$; $p<0,05$ соответственно) и ДАД ($r=0,654$; $p<0,05$ и $r=0,631$; $p<0,05$ соответственно).

Лечение гипер- и дислипидемии при ХСН у больных МСХ проводили следующей комбинацией: симвастатин + лизиноприл + триметазидин MR на фоне базовой терапии диуретиками, карведилолом, аспирином и нитратами. Также применяли диетотерапию.

Комбинированная терапия на протяжении 4 – 6 недель вызвала изменение показателей липидного спектра крови (табл. 4), снижала риск возникновения серьезных осложнений ИБС (инфаркт миокарда, повторный инфаркт, смерть), препятствовала прогрессированию ХСН, снижала общий ХС, ХС ЛПНП, уровень ТГ.

Повышение клинической эффективности лечения ХСН при дополнительном назначении триметазидина обусловлено коррекцией недостатков базисной терапии путем снижения концентрации кортизола [16] в крови и баланса «инсулиновой» регуляции. Таким образом, при лечении больных ХСН триметазидином в комбинации с базисной терапией достигнуто снижение уровня инсулина в крови.

Важное место в прогрессировании АГ занимает ГМЛЖ, и хотя ГМЛЖ первично развивается как адаптивный ответ на гемодинамический стресс, она также является первым шагом к развитию сердечной недостаточности, которая усугубляет течение АГ. ГМЛЖ развивается в результате множества факторов, в том числе гиперинсулинемии, что согласуется с данными [17]. Таким образом, инсулинорезистентность и ожирение, АГ и гиперинсулинемия являются факторами, которые приводят к ГМЛЖ, что ухудшает течение АГ. Авторами [18] представлены данные о целесообразности и эффективности применения статинов не только у больных с систолической дисфункцией ЛЖ, но и с диастолической сердечной недостаточностью.

Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка на фоне АГ и нарушения углеводного и липидного обмена у больных МСХ приводит к тяжелой ХСН. При всех

Таблица 4. Эффективность комбинированной терапии больных ХСН с метаболическим синдромом X

Показатель	До лечения	После лечения
ХС _{общ} , ммоль/л	5,70±0,34	4,19±0,42*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,51±0,09	1,52±0,13
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,19±0,22	2,14±0,19*
ТГ, ммоль/л	2,13±0,18	1,43±0,12*
КДР, см	5,53±0,06	4,55±0,08*
КДО, мл	151,60±4,09	97,70±5,70*
ММЛЖ, г	174,20±8,70	131,50±6,18*
ИММЛЖ, г/м	130,17±10,5	111,00±3,30*
Отн. толщина стенки миокарда ЛЖ	0,52±0,01	0,46±0,010*
ФВ, %	52,10±1,13	62,30±1,38*
САД, мм рт. ст.	175,50±7,40	137,80±8,80*
ДАД, мм рт. ст.	103,20±6,30	86,00±6,90*
ИМТ, кг/м ²	34,20±0,37	33,41±0,44
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,01±0,56	4,92±0,31
Глюкоза через 1 ч после нагрузки, ммоль/л	8,57±0,91	7,40±0,67
Инсулин натощак, мкЕд/мл	26,87±2,51	16,55±1,62*
Индекс НОМА	6,15±0,63	4,70±0,34*
ФК ХСН	2,77±0,08	2,14±0,06*

состояниях, составляющих МСХ, отмечались увеличение размеров сердца, дилатация его камер, гипертрофия миокарда и уменьшение фракции выброса ЛЖ у больных с ожирением, что обусловлено энергодинамической недостаточностью сердца вследствие гормонально-метаболических расстройств [15, 19].

Антигипертензивный препарат лизиноприл показал хорошую переносимость, отсутствие негативного влияния на состояние углеводного и липидного обмена, позитивно влиял на функцию миокарда. Можно считать, что лизиноприл (в комбинации с имвастатином и триметазидином) является препаратом выбора при лечении АГ у больных, страдающих ХСН с МСХ. Лизиноприл в комбинации с триметазидином повышает тканевую чувствительность к инсулину у больных ХСН, сочетающейся с инсулинорезистентностью. Рекомендованная доза лизиноприла для больных с ГБ II ст. и СД 2-го типа при ХСН должна быть увеличена до 25 мг 1 раз в сутки (максимальная доза 40 мг), что улучшает течение сердечной недостаточности и безопасно для этой категории больных.

Таким, образом, комбинированная терапия (симвастатин 40 мг/сут, ИАПФ и триметазидин MR, 35 мг 2 раза в сутки) может быть рекомендована больным со смешанной гипер- и дислипидемией, высоким риском

развития ИБС и при ХСН с МСХ, что проявляется в позитивном влиянии на углеводный и липидный обмен, снижении АД, предотвращении или уменьшении ГМЛЖ.

Выводы

1. Наличие инсулинорезистентности, сопровождающей гиперинсулинемию, наряду с повышенным артериальным давлением, играет важную роль в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка, что приводит к увеличению массы миокарда левого желудочка, конечно-диастолического размера и объема, ремоделированию сердца, а в результате к прогрессированию хронической сердечной недостаточности.

2. Гипертрофия миокарда левого желудочка с метаболическим синдромом X не только развивается в ответ на гемодинамическую нагрузку (повышение артериального давления), но и является следствием гиперинсулинемии, которая ведет к дисфункции левого желудочка и прогрессированию хронической сердечной недостаточности.

3. У больных с метаболическим синдромом X выявляется нарушение функции миокарда левого желудочка с прогрессированием хронической сердечной недостаточности. При этом степень выраженности дисфункции миокарда зависит от наличия гипертрофии мио-

карда левого желудочка, высокого артериального давления, степени ожирения, нарушения углеводного и липидного обмена. Нарушение параметров липидного обмена, гиперхолестеринемия коррелируют с ухудшением функции миокарда левого желудочка, связано это, вероятно, с наличием атеросклеротического поражения коронарных артерий.

4. Комбинированная терапия (симвастатин + лизиноприл + триметазидин MR на фоне базовой терапии диуретиками, карведилолом, аспирином и нитратами) дает хороший клинический эффект, улучшает показатели систолодиастолической функции миокарда левого желудочка, уменьшает массу миокарда левого желудочка, конечно-диа-

столические размер и объем, снижает артериальное давление, улучшает липидный профиль и нормализует углеводный обмен у больных с метаболическим синдромом X, то есть комбинированная терапия имеет метаболический эффект.

5. Использование лизиноприла в комбинации с базисной терапией повышает эффективность лечения, улучшает показатели уровня инсулина, особенно у больных старших возрастных категорий, страдающих хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом X и сопутствующей артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе.

Литература

1. Гейченко В.П., Курято А.В., Мужчиль О.В., Мирошниченко Н.Б. Показатели гуморальной регуляции в динамике лечения больных с сердечной недостаточностью средствами базисной терапии и с включением препарата метаболического ряда милдроната. *Кровообіг та гемостаз* 2004; 1: 32–35.
2. Фролькис В.В. Старение и возрастная патология. *Журн. АМН України* 1995; 1, 1: 15–25.
3. Болокадзе Е.А., Ковалева О.Н. Влияние метаболической терапии на компоненты синдрома инсулинорезистентности и энергетический обмен у больных с гипертонической болезнью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца. *Укр. кардиол. журн.* 2005; 5: 74–77.
4. Калвиньш И.Я. Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания. *Матер. III Междунар. симпозиума «Цереброкардиальная патология – новое в диагностике и лечении»*. Судак, 2001: 3–16.
5. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Amer. J. Cardiology* 1986; 57: 450–458.
6. Levy D., Carrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 32: 1561–1566.
7. Bouskela E., Cyrino F., Lerond L. Leukocyte adhesion after oxidant challenge in the hamster cheek pouch microcirculation. *J. Vask Reserch.* 1999; 36 (Suppl.1): 11–14.
8. Карпищенко А.И. *Справочник по лабораторной диагностике*. М., 1997. 365 с.
9. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. *Медицинские лабораторные анализы: Справочник*. М.: Триада-Х, 2003. 312 с.
10. Зимин Ю.В., Родоманченко Т.В., Бойко Т.А. и др. Клиническая и геодинамическая характеристика гипертонической болезни, ассоциированной с инсулинорезистентностью: связь массы миокарда левого желудочка сердца с гиперсекрецией инсулина. *Кардиология* 1998; 2: 9–13.
11. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Оценка состояния инсулинового обмена у больных артериальной гипертензией как метод ранней диагностики сопутствующего метаболического X-синдрома. *Рос. кардиол. журн.* 1999; 5: 4–7.
12. Caro J. Insulin resistance in obese and non obese man. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* 1991; 73: 691–695.
13. Органов Р.Г., Перова Н.В. Мамедов М.Н. и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией. *Терап. архив* 1998; 12: 19–23.
14. Felber J.P. Insulin resistance in obesity. *Diabetologia* 1995; 1: 1220–1228.
15. Целуйко В.И., Радченко О.В., Киношенко К.Ю. Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных метаболическим синдромом X. *Укр. кардіол. журн.* 2004; 3: 30–33.
16. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., Асипова М.И. Возрастание уровня эндотелиальных вазодилататоров в плазме крови практически здоровых людей. *Журн АМН України* 2003; 9, 31: 164–169.
17. Petemostro G., Pagano P., Grecchi-Ruscione T. et al. Insulin resistance in the patients with cardiac hypertrophy. *Cardiovascular Res.* 1999; 42: 246–253.
18. Fukuta H., Sane D.C., Brucks S., Little W.C. Statine therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic failure. A preliminary report. *Circulation* 2005; 112: 357–363.
19. Строгин А.Г., Починка И.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология* 2005; 2: 33–36.

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ X У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ З СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

Н.А. Кравчун, Салех С.Х. Нажар

У 65 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (II–III ФК) з метаболічним синдромом X виявлено, що порушення міокарда лівого шлуночка з прогресуванням ХСН залежало від наявності гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, високого артеріального тиску, ступеня ожиріння, порушення

вуглеводного і ліпідного обміну. Комбінована терапія (симвастатин + лізиноприл + триметазидин MR) на фоні базової терапії діуретиками, карведилолом, спіронолактоном, аспірином, нітратами дає добрий клінічний ефект з поліпшенням і нормалізацією показників систолодіастолічної функції міокарда лівого шлуночка, зниженням концентрації інсуліну, особливо у хворих старших вікових категорій.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, метаболічний синдром X, інсулінорезистентність, дисліпідемія, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.*

METABOLIC SYNDROME X IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AT PRESENCE ACCOMPANYING ARTERIAL HYPERTENSION AND PROBABLE THEIR CORRECTION THERAPY

N.A. Kravchun, Saleh S.H. Najar

In 65 patients with chronic heart failure (CHF) of II–III functional class and metabolic syndrome X were examined. In our study determined dysfunction left ventricular has been with progression of CHF that dependent on presence of the left ventricular hypertrophy, arterial hypertension, degree of obesity, violation of lipids and carbohydrate metabolism. Prescription in combinative therapy (simvastatin + lisinopril + trimetazidine MR) with basic background therapy (carvedilol, aspirine, spironolactone, diuretic) gives an improvement of clinical effect, with normalization of systolo-diastolic function myocardial decreasing of the insulin concentration, especially in patients of age-related category

Key words: *chronic heart failure, metabolic syndrome X, left ventricular hypertrophy, dyslipidemia.*

Поступила 27.01.06

ОСОБЕННОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ВЕГЕТОСОСУДИСТОЙ ДИСТОНИИ ПО ГИПЕРТОНИЧЕСКОМУ ТИПУ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

М.П. Кириченко

Харьковский государственный медицинский университет

В течение 5 лет проводилось наблюдение за студентами 17–28 лет с вегетососудистой дистонией по гипертоническому типу, включающее эпидемиологические, клинические, функциональные и психофизиологические исследования с учетом учебного процесса. Предложена и апробирована методика специальной корригирующей гимнастики в зависимости от уровня физического развития и функциональных возможностей основных органов и систем.

Ключевые слова: вегетососудистая дистония, студенты, лечебная физкультура.

Функциональные сердечно-сосудистые нарушения вызывают выраженный дискомфорт в состоянии здоровья у студентов, особенно в подготовительный и сессионный периоды, и могут служить противопоказанием для выбора многих методов и методик обучения, а также выступать предиктором гипертонической болезни у лиц данной категории [1–3]. Для лечения этих нарушений используются различные методики лечебной физической культуры (ЛФК), направленные либо на коррекцию соматических проявлений заболевания (артериальная гипер- или гипотензия), либо на ликвидацию или уменьшение проявлений гиподинамии [4]. Однако в патогенезе таких нарушений четко прослеживаются психогенные влияния и в клинике присутствуют психовегетативные синдромы, разнообразные эмоционально-вегетативные нарушения и различные формы защитного поведения [5–7]. Последние способствуют формированию «мышечных зажимов» («мышечного панциря»), которые выражаются в напряжении различных мышечных групп и стесненном дыхании. Статическое мышечное перенапряжение на протяжении обучения в ВУЗе способствует поддержанию и возникновению новых нарушений вегетативной регуляции. Таким образом формируется своеобразный порочный круг. В этой связи становится очевидной необходимость включения в профилактику и лечение названных нарушений рациональной физической нагрузки и психотерапевтического воздействия, проведения занятий ЛФК, в ходе которых можно выработать у студентов адекватные адаптационные реакции, научить их приемам не только физической, но и психической культуры и саморегуляции [8–10].

При некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в частности при гипертонической болезни (ГБ), показаны изометрические упражнения. Они воздействуют на периферический мотонейронный аппарат и тем самым способствуют гимнастике нервных центров, оказывают регулирующее влияние на гладкую мускулатуру всех внутренних органов и сосудов. При этом важно учитывать тот факт, что статические упражнения, так же как и динамические, необходимо дозировать.

Целью нашего исследования было доказать эффективность применения комплекса психофизических тренировок (ПФТ) в терапии вегетососудистой дистонии по гипертоническому типу у учащейся молодежи.

Объект и методы. Под нашим наблюдением находилось 130 студентов Харьковского государственного медицинского университета в возрасте 17–28 лет. Все обследуемые были распределены на две группы: экспериментальную – 97 студентов с ГБ, имевшие верифицированный диагноз вегетососудистой дистонии по гипертоническому типу, и контрольную – 33 здоровых студента. В течение 4 месяцев 2 раза в неделю студенты экспериментальной группы посещали занятия ПФТ. Параллельно велось наблюдение за студентами контрольной группы, посещающими традиционные уроки физического воспитания.

Эффективность проводимого комплекса ПФТ оценивали по следующим показателям: характеристике вегетативного статуса студентов, динамике их умственной и физической работоспособности, оценке самочувствия, активности, настроения; уровню самооценки и невротических расстройств (по анкетам), работоспособности, отклонениям

от аутогенной нормы; по данным решенной клиноортостатической пробы. В течение последних двух лет состояние вегетативной нервной системы (ВНС) в динамике занятий ПФТ исследовали с помощью спектрального анализа variability сердечного ритма с оценкой его частотных характеристик. Исследования в экспериментальной группе проводились трижды (перед началом занятий, в середине цикла и после завершающего занятия), в контрольной – дважды (перед началом занятий и после завершающего занятия).

Анализ полученных данных показал, что 55 % студентов экспериментальной группы активно предъявляли жалобы на головные боли, боли в области сердца, повышенную утомляемость, эмоциональную неустойчивость, боли в животе. Почти 40 % студентов обеих групп были обеспокоены избыточной массой тела и желали похудеть. Остальные обследуемые не предъявляли активных жалоб на момент начала эксперимента, но также имели верифицированный диагноз НЦД.

В основе комплексов ПФТ лежит практическое занятие, которое обычно состоит из трех этапов:

1-й этап – динамические упражнения аэробного характера; аэробные нагрузки – длительные, в невысоком темпе, развивающие выносливость. Аэробные упражнения выполнялись без пауз для отдыха в течение 30–40 мин. Физические нагрузки дозировались по частоте пульса с определением пороговой, средней, пиковой ЧСС, а также резервного пульса. Интенсивность нагрузки обычно составляла 60–85 % резервного пульса;

2-й этап – мышечное напряжение с последующим расслаблением в форме статических упражнений для мышц рук и плечевого пояса, мышц туловища и ног. Интенсивность и продолжительность развиваемого статического усилия использовалась малая и средняя;

3-й этап – полное мышечное и психическое расслабление в виде аутогенного погружения; упражнения с произвольным расслаблением скелетных мышц применяются в качестве специальных при ГБ, при этом полнота релаксации мышц прямо пропорциональна глубине развивающегося в ЦНС тормозного процесса. Было также предложено осуществлять процесс расслабления в виде аутогенного погружения в ходе суггестивного сеанса, проводимого под релаксационную музыку. Суггестивный сеанс включал внушение желаемого уровня здоровья, настроения и самочувствия, в результате чего пациенты достигали состояния внутриличностной гармонии, получали заряд положи-

тельных эмоциональных переживаний. То есть предложенный релаксационный сеанс приводит к снятию эмоционального и мышечного напряжения, дает возможность осуществить адаптацию пациента на уровне психофизической гармонии.

Результаты. Установлено, что в ходе ПФТ у студентов экспериментальной группы происходят благоприятные изменения в функционировании сердечно-сосудистой системы. Это проявляется прежде всего в значительном уменьшении количества жалоб (преимущественно на эмоциональную лабильность, головные боли и боли в области сердца). Так, к концу цикла практически никто из занимающихся не предъявлял жалоб.

Таким образом, если в начале занятий почти у всех студентов имелась вегетативная дисфункция (в клиническом или в субклиническом варианте), то к концу цикла 70 % студентов ее уже не имели. Если до начала занятий нормальная реакция на клиноортостатическую пробу отмечалась лишь у 16 % студентов, то в конце цикла этот показатель составил 80 %; количество патологических вариантов клиноортостатической пробы уменьшилось на 64 %. Это свидетельствует о формировании оптимального уровня функционирования ВНС, обуславливающего адекватную нагрузкам деятельность функциональных систем и организма в целом.

Иная картина наблюдалась в контрольной группе. Количество студентов в процессе учебы с клинически выраженной вегетативной дисфункцией увеличилось на 20 %. Очевидно, это объясняется тем, что конец эксперимента практически всегда совпадает с концом семестра или учебного года и предстоящими экзаменами.

Со стороны ВНС была выявлена следующая динамика. При проведении активной ортостатической пробы наблюдалось достоверное снижение ЧСС после занятий ПФТ, характеризующее повышение тренированности сердечно-сосудистой системы и отражающее изменения в вегетативной регуляции работы сердца в сторону ее экономизации. Перед началом тренировок у 37 % студентов был отмечен избыточный вклад симпатического отдела ВНС в спектр нейрогуморальной регуляции, тогда как после курса занятий симпатикотония отмечалась в 25 % случаев. Кроме того, после ПФТ у студентов отмечалась нормализация баланса отделов ВНС в ходе тренировок. Эта нормализация происходила главным образом за счет уменьшения вклада симпатического отдела ВНС в спектр нейрогуморальной регуляции и увеличения степени парасимпатических влияний.

При оценке активной ортостатической пробы в покое выявлено снижение числа студентов с гиперсимпатикотоническим ответом на ортостаза. Причем подобная нормализация происходила плавно и постепенно, что свидетельствует о надежности приобретенных регуляторных механизмов. Если в начале курса тренировок только 28,6 % студентов имели адекватную активацию симпатического отдела ВНС в ортостатической пробе, то к середине курса их было уже 42,9 %, к окончанию – 57,2 %.

При оценке динамики нейровегетативного состояния студентов, занимавшихся только динамическими упражнениями, описанные эффекты не наблюдались. Напротив, отмечено повышение вклада симпатической нервной системы в общий спектр нейрогуморальной регуляции, что приводило к усугублению дисбаланса отделов ВНС по сравнению с исходным уровнем. Подобные изменения, на наш взгляд, отражают тот факт, что изолированные динамические нагрузки более способствуют тренировке симпатического отдела ВНС, тогда как ПФТ гармонизирует состояние ВНС благодаря тренировке обеих ее отделов, что особенно важно при смешанных вариантах вегетативной дисфункции. После занятий, состоящих только из динамических нагрузок с эпизодами дыхательных и релаксационных упражнений, студенты не отмечали заметного улучшения настроения и самочувствия, часто жаловались на утомление.

Динамика реакций сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку была следующей: если на первой неделе занятий лишь у 40 % студентов экспериментальной группы была благоприятная реакция и увеличение минутного объема крови происходило в основном за счет повышения ударного объема крови, то к концу эксперимента число студентов с благоприятной реакцией в экспериментальной группе увеличилось в 2 раза (до 80 %), в контрольной – осталось практически на том же уровне (42 %). Следовательно, занятия ПФТ повышают качество регулирования системы кровообращения при физической работе.

В целом в результате курса ПФТ у студентов экспериментальной группы гармонизировались важнейшие показатели состояния эмоциональной сферы: снизились уровень ситуативной тревожности, проявления страха и личностной тревожности, повысились показатели продуктивности деятельности и качества межличностного взаимодействия, оптимизировался уровень настроения, улучшились показатели активности и работоспособности, отмечена существенная

положительная динамика в состоянии саморегуляции. Показатели вегетативной регуляции приблизились к балансу отделов ВНС в покое и нормальной вегетативной реактивности, что говорит о повышении функционального резерва ВНС и обеспечивает нормальную степень адаптации студентов как к физическим, так и к эмоциональным нагрузкам. Таким образом, ПФТ оказало гармонизирующее влияние на состояние эмоциональной и вегетативной сферы.

Во время аэробных занятий организму предъявляются требования, заставляющие его увеличить потребление кислорода, в результате чего происходит положительная структурная перестройка в дыхательной, сердечно-сосудистой системах, работающих мышцах. При нагрузках аэробного характера организм в качестве энергетического субстрата использует жир, что способствует ликвидации излишней массы тела. При этом в отличие от других видов мышечной деятельности нагрузки аэробного характера не сопровождаются увеличением холестерина в крови. Систематические аэробные тренировки оказывают положительное воздействие на нейротрофические процессы. Так, активация холинергических механизмов регуляции приводит к увеличению в тканях АТФ и креатинфосфата, ускорению содержания гликогена, стимуляция адренергических механизмов регуляции увеличивает диапазон адаптивных реакций организма, регулирует гомеостаз в условиях физического и эмоционального стресса, повышает иммунитет [4]. Кроме того, нагрузки аэробного характера хорошо восполняют дефицит двигательной активности, который занимает одно из ведущих мест в патогенезе вегетососудистой дистонии.

В состоянии детренированности регуляция осуществляется по стереотипному направлению: сердечно-сосудистая система – моторика, что ведет к дисгармонии между гемодинамикой и мышечными напряжениями. Возможности гемодинамики в состоянии болезни значительно ограничены, а следовательно, ограничена и сама физическая деятельность человека. Систематическая, дозированная аэробная тренировка способствует перестройке патологического динамического стереотипа, и вся деятельность системы кровообращения попадает под доминирующее влияние моторного анализатора. Регуляция начинает осуществляться в другом направлении; моторика – сердечно-сосудистая система (что характерно для здорового организма). Таким образом, проприоцептивные импульсы, которые возникают при выполнении физических упражнений, разры-

вают порочный круг и восстанавливают нормальные соотношения локомоторного аппарата и сердечно-сосудистой системы.

Эмоциональные реакции имеют два параллельно сосуществующих выражения: психологическое (чувственный тон удовольствия или неудовольствия) и вегетативное, которое выполняет биологически важную функцию энергетического обеспечения целостного поведения. Динамика состояния эмоциональной сферы является индикатором оценки качества адаптации и критерием эффективности коррекционных мероприятий.

Литература

1. Аникин В.В., Курочкин А.А., Кушнир С.М. Нейроциркуляторная дистония у подростков. Тверь: Губернская медицина, 2000. 184 с.
2. Анохин П.К. Эмоциональное напряжение как предпосылка к развитию невротических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вестник АМН СССР 1965; 6: 10–18.
3. Быкова Е.В., Климина Н.В., Умрюхин Е.А. Физиологическая «цена» результативной учебной деятельности студентов с разным уровнем здоровья. Физиологические основы здоровья студентов: Тр. МНС по эксперим. и прикл. физиологии. Под ред. К.В. Судакова. М.: НИИИФ им. П.К. Анохина, 2001; 10: 136–145.
4. Вейн А.М., Яковлев Н.А., Каримов Т.К. и др. Лечение вегетативной дистонии (традиционные и нетрадиционные методы): Краткое руководство для врачей. М.: Медицина, 1993. 237 с.
5. Смирнова И.П. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в Украине. Мед. вестник 1999; 1: 16–20.
6. Юматов Е.А. Проблема экзаменационного эмоционального стресса у студентов. Физиологические основы здоровья студентов: Тр. МНС по экспериментальной и прикладной физиологии. Под ред. К.В. Судакова. М.: НИИИФ им. П.К. Анохина, 2001; 10: 17–48.
7. Bettina Franciska Piko. The role of physical activity in university students' health. XXVII FIMS World Congress of sports medicine. Abstracts book. Budapest, Hungary, 5–9 June 2002: 10.
8. Хутиев Т.В., Антомонов Ю.Г., Котова А.Б., Путовойт О.Г. Управление физическим состоянием организма. М.: Медицина, 1991. 256 с.
9. Adrienne Hardman. Physical activity. Healthy life styles, nutrition and activity. International life sciences institute, 1998: 40–46.
10. Федорышко С.С., Кротович Л.С., Шевчук С.Г. и др. Физическая работоспособность больных нейродистонией с синдромом ранней реполяризации желудочков. Лікарська справа 1995; 5–6: 66–69.

ОСОБЛИВОСТІ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ВЕГЕТОСУДИННІЙ ДИСТОНІЇ ПО ГІПЕРТОНІЧНОМУ ТИПУ СЕРЕД ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

М.П. Кириченко

Протягом 5 років проводились спостереження над студентами 17–28 років з вегетосудинною дистонією по гіпертонічному типу, яке включало епідеміологічні, клінічні, функціональні та психофізіологічні обстеження з урахуванням навчального процесу. Була запропонована та апробована методика спеціальної коригуючої гімнастики в залежності від рівня фізичного розвитку та функціональних можливостей основних органів і систем.

Ключові слова: вегетосудинна дистонія, студенти, лікувальна фізкультура.

SOME FEATURES OF NONMEDICAL CORRECTION OF FUNCTIONAL DISTURBANCES BY VEGETOVASCULAR DYSTONIA OF HYPERTENSION TYPE IN PEOPLE OF YOUNG AGE

M.P. Kirichenko

The students of 17–28 years with vegetovascular dystonia of the hypertension type have been under observation during 5 years long. It was carried out epidemiologic, functional, clinical and psychophysiological investigations taking into consideration the studying process. The method of special therapeutic physical training with corrective purposes was proposed and attempted. Its using depends on the different levels of physical development and functional possibilities of main organs and systems of students.

Key words: vegetovascular dystonia, students, therapeutic physical training.

Поступила 10.03.06

ХАРАКТЕРИСТИКА УГЛЕВОДНОГО КОМПОНЕНТА ЗАЩИТНОГО СЛИЗИСТОГО БАРЬЕРА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

В.С. Хурсал, С.К. Шебеко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

У пациентов с дуоденальной язвой отмечено нарушение защитного слизистого барьера гастродуоденальной зоны, проявляющееся в повышении содержания в сыворотке крови эндогенного N-ацетилглюкозамина. Определение содержания данного аминсахара, особенно его связанной фракции, при рассмотренной патологии является информативным клинико-диагностическим показателем, который отображает течение воспалительно-деструктивного процесса в слизистой.

Ключевые слова: *язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, защитный слизистый барьер, эндогенный N-ацетилглюкозамин.*

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) по-прежнему занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта, особенно у лиц молодого трудоспособного возраста. Это обусловлено сложностью ее этиопатогенеза, склонностью к частым рецидивам, возникновению осложнений, что приводит к снижению трудоспособности и инвалидизации больных [1].

Открытым остается вопрос о выделении единой и общепринятой теории ulcerogenesis, а имеющиеся в литературе сведения порой неоднозначны и противоречивы [2, 3]. Согласно современным представлениям, ulcerogenesis есть нарушение динамического равновесия между факторами «агрессии» и факторами «защиты» слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [4].

К основным механизмам язвообразования относятся контаминацию слизистой *Helicobacter pylori*, кислотно-пептическую агрессию, нарушение резистентности гастродуоденальной слизистой, гастродуоденальную дисмоторику, особенно дуоденогастральный рефлюкс и антральный стаз, оксидативный стресс, сосудистые изменения в слизистой.

Резистентность слизистой гастродуоденальной зоны к действию агрессивных факторов зависит от комплекса взаимосвязанных защитных факторов: целостности защитного слизистого барьера, особенно секреции и состава слизи, состояния глубоких слоев слизистой, высокой скорости репаративных и биоэнергетических процессов, наличия антродуоденального кислотного тормоза, достаточного кровоснабжения слизистой оболочки [4, 5].

Ведущая роль принадлежит целостности защитного слизистого барьера. Важнейшим элементом, участвующим в формировании слизистого барьера и считающимся первой линией защиты [5, 6], является гастродуоденальная слизь, основной компонент которой – аминсахар глюкозамин, в виде N-ацетилированного производного входящий в состав нейтральных гликопротеинов и обеспечивающий механическую устойчивость и пластичность клеточных мембран [6, 7].

Экспериментальными исследованиями [7, 8] выявлено нарушение обмена эндогенного N-ацетилглюкозамина, обусловившего развитие воспалительно-деструктивных процессов и снижение защитных свойств. Однако сведения неоднозначны и противоречивы, и данный вопрос остается открытым.

Для уточнения некоторых аспектов патогенеза язвенного процесса, оптимизации диагностики и дальнейшего лечения данной патологии представляется необходимым изучение состояния защитного слизистого барьера, особенно содержания в сыворотке крови эндогенного N-ацетилглюкозамина.

Материал и методы. Обследованы 63 пациента (41 мужчина и 22 женщины) с дуоденальной язвой в стадии обострения в возрасте от 17 до 29 лет. Средний возраст обследованных – (20,5±0,3) года. В контрольную группу вошли 29 практически здоровых лиц того же возраста.

Диагноз пептической язвы устанавливали на основании жалоб больных, анамнеза заболевания, данных объективного исследования и инструментальных исследований (эзофагодуоденофиброскопия на аппарате XP-20 фирмы «OLIMPUS», Япония, рентге-

нологическое исследование ЖКТ с контрастированием взвесью сульфата бария на рентгенодиагностическом комплексе EDR-750-B по стандартной методике).

Для оценки желудочной секреции использовали способ внутрижелудочной (интрагастральной) рН-метрии с применением специальных двуххолодных рН-зондов с сурьмяно-каломелевыми электродами (антральным и корпусным) на аппарате ИКЖ-2 по стандартной методике. О состоянии защитного слизистого барьера гастродуоденальной зоны судили по содержанию общей, связанной и свободной фракций эндогенного N-ацетилглюкозамина в сыворотке крови, поскольку данный аминоксахар в большом количестве содержится в гликопротеинах слизистой оболочки и в какой-то степени может характеризовать состояние данного барьера. Содержание эндогенного N-ацетилглюкозамина определяли фотоэлектроколориметрически по реакции, основанной на взаимодействии гексозаминовых соединений с парадиметиламинобензальдегидом в спиртовой среде [9]. Концентрацию N-ацетилглюкозамина определяли на основании стандартных растворов при последующем пересчете по общепринятой формуле $C_1 = (A_1/A_2) \cdot C_2$, где A_1 и A_2 – оптическая плотность исследуемой и стандартной проб соответственно; C_2 – концентрация стандартного раствора, ммоль/л [10].

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики [11].

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что среди больных преобладали мужчины (65,1 %). Эти данные подтверждают существующее в настоящее время мнение об увеличении распространенности заболевания среди мужчин молодого возраста.

Среди пациентов наблюдалась различная длительность язвенного анамнеза: от впервые выявленной язвы до длительности язвенного анамнеза до 5 лет. Однако основную массу составили пациенты с анамнезом до года (76,1 %). У 48 больных в клинике превалировал болевой синдром, у 15 – диспепсические расстройства. Превалирование болевого синдрома диагностировано преимуще-

ственно у пациентов с впервые выявленной язвенной болезнью и стажем заболевания до года, а диспепсического – с длительностью анамнеза до 5 лет и более.

При проведении эзофагодуоденофиброскопии, а также рентгенологического исследования органов желудочно-кишечного тракта было диагностировано наличие язвенного дефекта на передней стенке луковицы ДПК в диапазоне от 0,2 до 1,0 см в диаметре. Кроме того, у 17 (26,9 %) больных были выявлены «зеркальные» язвы луковицы.

Кислотность желудочного сока у 65,1 % больных была повышенной. У 26,9 % пациентов была выявлена нормащидность и у 7,9 % кислотность была пониженной.

У лиц контрольной группы содержание эндогенного N-ацетилглюкозамина в сыворотке крови было в норме (таблица) и соответствовало данным [7, 9].

У больных дуоденальной язвой выявлено достоверное ($p < 0,001$) повышение содержания в сыворотке крови всех фракций эндогенного N-ацетилглюкозамина. Так, уровень общей фракции в сыворотке крови обследованных больных превышал контрольные показатели в 1,67 раза, содержание связанной фракции – в 1,68, а свободная фракция в 1,64 раза превышала аналогичный показатель в контрольной группе (таблица). Необходимо отметить, что повышение общего содержания эндогенного N-ацетилглюкозамина в сыворотке крови было достоверно ($p < 0,001$) существенным из-за повышения связанной фракции, что указывает на интенсивное течение воспалительно-деструктивного процесса в слизистой.

Таким образом, нами установлено, что у пациентов с дуоденальной язвой в период обострения происходит нарушение защитного слизистого барьера гастродуоденальной зоны уже на ранних этапах формирования патологии, а именно нарушение синтеза и продукции слизи, которая, как мы уже отмечали, является первой линией защиты, что в дальнейшем приводит к ухудшению течения язвенного процесса и требует коррекции лечения.

Содержание эндогенного N-ацетилглюкозамина в сыворотке крови у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и у здоровых лиц ($M \pm m$)

Эндогенный N-ацГА, ммоль/л	Контрольная группа (n = 29)	Больные ЯБ ДПК (n = 63)
Общая фракция	6,30±0,27	10,56±0,17*
Связанная с белками фракция	4,60±0,24	7,73±0,12*
Свободная фракция	1,70±0,12	2,83±0,16*

* $p < 0,001$.

Данні порушення підтверджуються достовірним підвищенням в сироватці крові компонента слизи гастродуоденальної зони – ендogenous N-ацетилглюкозаміна. Существенний інтерес представляє підвищення загального вмісту даного аміносахара за рахунок достовірного ($p < 0,001$) збільшення його зв'язаної фракції, що може слугувати маркером запально-деструктивного процесу в слизистій і дозволить судити об ефективності проводимої фармакотерапії.

Література

1. *Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В.* Язвенная болезнь. Прошлое. Настоящее. Будущее. К., 2003. 256 с.
2. *Маев И.В., Самсонов А.А.* Болезни двенадцатиперстной кишки. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. 369 с.
3. *Baron J.H.* Peptic ulcer. Mt. Sinai J. Med. 2000; 67: 58–62.
4. *Свиницкий А.С., Соловьева Г.А.* Патогенез язвенной болезни в свете современных представлений. Сучасна гастроентерол. і гепатол. 2000; 1: 26–28.
5. *Мягкова Л.П., Склянская О.А., Лапина Т.Л.* Характер репарации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни. Клин. медицина 1997; 5: 21–24.
6. *Потапова В.Б., Соколова Г.Н., Ульянова В.В.* Ультраструктура слизистой оболочки желудка в области длительно не рубцующейся язвы. Рос. гастроэнтерол. журн. 2001; 2: 142.
7. *Зупанець І.А., Бездітко Н.В., Пропіснова В.В.* Характер розподілу ендogenous N-ацетилглюкозаміну та екзогенного глюкозаміну гідрохлориду в органах і тканинах експериментальних тварин. Клін. фармація 2002; 6, 2: 54–56.
8. *Зупанець І.А., Попов С.Б., Шебеко С.К.* Динаміка вмісту ендogenous N-ацетилглюкозаміну при запально-деструктивних процесах різної етіології та під впливом експериментальної терапії. Клін. фармація 2004; 8, 4: 34–37.
9. *Зупанець І.А., Дрогвоз С.М., Марван Мансур и др.* Метод определения N-ацетилглюкозаміна в біологічному матеріалі. Інформ. письмо. Харьков: РПК «Фармація», 1996. Вып. 3. 4 с.
10. *Зупанець І.А., Шебеко С.К.* Уніфікація методів кількісного визначення ендogenous глюкозаміну у біологічному матеріалі. Фармаком 2005; 4: 56–61.
11. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВУГЛЕВОДНОГО КОМПОНЕНТА ЗАХИСНОГО СЛИЗОВОГО БАР'ЄРА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ПАЦІЄНТІВ З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ДВАНДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

В.С. Хурсал, С.К. Шебеко

У пацієнтів з дуоденальною виразкою відмічено порушення захисного слизового бар'єра гастродуоденальної зони, що проявляється підвищенням вмісту в сироватці крові ендogenous N-ацетилглюкозаміну. Визначення вмісту аміноцукру, особливо його зв'язаної фракції, є інформативним клініко-діагностичним показником, що відображає перебіг запально-деструктивного процесу в слизовій оболонці.

Ключові слова: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, захисний слизовий бар'єр, ендogenous N-ацетилглюкозамін.

CHARACTERISTIC OF PROTECTIVE MUCOUS BARRIER OF GASTRODUODENUM ZONE IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER

V.S. Khursal, S.K. Shebeko

The duodenal ulcer patients display the protective mucus barrier of the gastroduodenal zone violation, evinced in increasing of the endogenous N-acetylglucosamine content in the blood serum. The present amino sugar content determination, especially its combined fraction while the examined pathology, is the informative clinical-diagnostic index, which show the flow of the inflammatory-destructive process in mucus.

Key words: duodenal ulcer, protective mucous barrier, endogenous N-acetylglucosamine.

Поступила 21.03.06

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЭПИГЛОТТИТОМ

*Н.Н. Попов, А.В. Савченко, Е.А. Романова**

*Харьковский национальный университет им.В.Н.Каразина
*Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова
АМН Украины, г. Харьков*

Изучено состояние гуморального иммунитета больных острым эпиглоттитом. Определены прогностические критерии неблагоприятного течения катаральной формы данного заболевания.

Ключевые слова: *острый эпиглоттит, гуморальный иммунитет, иммуноглобулины, прогностические критерии.*

Одним из наиболее частых острых инфекционно-воспалительных заболеваний гортани является острый эпиглоттит, который может протекать в виде катарального воспаления или абсцесса надгортанника с вовлечением в воспалительный процесс хряща. Ранее данная патология считалась характерной только для детского возраста. В последнее время острый эпиглоттит все чаще встречается у взрослых. По данным городской клинической больницы № 30 г. Харькова, в 2001–2005 гг. острый эпиглоттит был диагностирован у 175 пациентов. Наиболее часто им страдают лица трудоспособного возраста. Смертность у взрослых от данного заболевания составляет 1,2–7,1% [1, 2]. И, несмотря на появление на фармацевтическом рынке высокоэффективных антимикробных препаратов, значительного прогресса в лечении данной патологии не достигнуто.

В отечественной и зарубежной литературе представлены лишь общие сведения об остром эпиглоттите, главным образом описаны отдельные клинические случаи. При этом данные об иммунопатогенезе заболевания, характере иммунных расстройств у этой категории больных отсутствуют. В защите слизистых покровов от бактериальной инфекции основную роль играют гуморальные факторы, в связи с чем целью настоящей работы явилось исследование гуморального иммунитета у больных катаральной и некротической формами острого эпиглоттита и определение критериев неблагоприятного течения заболевания.

Материал и методы. Обследовано 70 больных острым эпиглоттитом в возрасте 16–60 лет (средний возраст – 38 лет). Катаральное воспаление наблюдалось у 53 пациентов (27 мужчин, 25 женщин) – 1-я группа больных; абсцесс надгортанника – у 17 пациентов (12 мужчин, 5 женщин) – 2-я груп-

па. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц той же возрастной категории.

Программа иммунологических исследований включала определение лизоцима и основных классов иммуноглобулинов в отделяемом гортаноглотки и сыворотке крови, титра антител к этиологическим инфекционным возбудителям, аффинности антимикробных антител. Содержание иммуноглобулинов в отделяемом гортаноглотки и сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом [3]. Лизоцим определяли методом диффузии в агаре [4]. Концентрацию ЦИК и их размеры оценивали методом селективной преципитации ПЭГ-6000 [5]. Титр антител к условно-патогенным микроорганизмам и общей антигенной детерминанте (ОАД) бактерий определяли с помощью ИФА [6]. С этой целью 96-луночные плоскодонные полистироловые планшеты («Flow lab») сенсибилизировали соответствующим антигеном в концентрации 10 мкг/мл в течение 16–18 часов при 4 °С. После отмывки планшета раствором на основе фосфатно-солевого буфера в лунки вносили по 100 мкл предварительно оттитрованной сыворотки в разведении, дающем оптическую плотность (ОП), равную 2/3 максимальной ОП. После инкубации и отмывки в лунки вносили козы аффинно-очищенные антитела к иммуноглобулинам человека, конъюгированные с пероксидазой («Sigma»). Реакцию проявляли субстратной смесью, содержащей перекись водорода и ортофенилендиамин («Sigma»). Результаты учитывали по показаниям ОП на аппарате «АИФ-ц-01С». Ставили два контроля: контроль сыворотки (лунки не сенсибилизировали антигеном) и контроль антител (в лунки не вносили сыворотку). В качестве отрицательного стандарта использовали пул сывороток 10 здоровых доноров. Полученные данные вычисляли по

формуле $OE = OP_{450-630}$ сыворотки больного/ $OP_{450-630}$ здоровых лиц и выражали в относительных единицах.

В качестве бактериальных антигенов использовали ультразвуковые дезинтегранты, приготовленные из односуточной культуры микробных тел, убитых нагреванием в течение 2 часов на кипящей водяной бане [4]. Аффинность антител (IgG) оценивали с помощью относительной величины по методике R. Luxton и E. Tompson [7], Я.И. Тельнюк с соавт. [8], основанной на применении в ИФА (используемого для определения IgG-антител к ОАД – общей антигенной детерминанте бактерий) тиоцианата натрия (NaSCN) («Sigma»). Метод заключается в том, что после удаления из лунок планшета исследуемой сыворотки (прореагировавшей с ОАД) в них вносят 3,5; 4,0; 4,5; 5,0 М NaSCN. Реагент, изменяя pH и ионную силу, разрушает комплексы антиген-антитело. В 5-ю (контрольную) лунку вносят фосфатно-солевой буфер для определения исходного содержания антител. Значения относительной аффинности (ОА) вычисляли по формуле $OA = A_5 \cdot (12 + A_{4,5}) \cdot (11 + A_4) \cdot (10 + A_{3,5}) \cdot 9$, где $A_5, A_{4,5}, A_4, A_{3,5}$ – относительное содержание антител, оставшихся в лунках планшета

та после внесения раствора тиоцианата натрия соответствующей концентрации по отношению к исходному уровню антител. Содержание IgG-антител к ОАД определяли с помощью ИФА [9].

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Изучение гуморального иммунитета показало, что в отделяемом гортаноглотки больных катаральной и некротической формами острого эпиглоттита выявляются повышенные концентрации секреторного IgA и основных классов сывороточных иммуноглобулинов (A, M, G), а также лизоцима (табл. 1).

В сыворотке крови больных обеих групп также наблюдается повышение содержания иммуноглобулинов A, M, G (табл. 2). Следует отметить, что более существенное повышение их концентрации происходит у больных абсцессом надгортанника.

Установлено, что рост концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови больных сопровождается повышением содержания антимикробных антител. Титры антител к наиболее частым этиологическим инфекци-

Таблица 1. Показатели местного иммунитета в отделяемом гортаноглотки больных острым эпиглоттитом и здоровых лиц (M±m)

Содержание	Здоровые лица	Больные катаральной формой	Больные некротической формой
sIgA, г/л	0,30±0,03	0,69±0,03*	0,73±0,03*
IgA, г/л	0,15±0,02	0,41±0,04*	0,48±0,04*
IgM, г/л	0,13±0,02	0,29±0,03*	0,31±0,03*
IgG, г/л	0,63±0,03	0,96±0,07*	1,09±0,09*
Лизоцим, мкг/л	458,60±26,90	613,10±32,50*	666,80±34,60*

* $p < 0,05$.

Таблица 2. Содержание IgA, IgM, IgG и ЦИК в сыворотке крови больных острым эпиглоттитом и здоровых лиц, (M±m) г/л

Содержание	Здоровые лица	Больные катаральной формой	Больные некротической формой
IgA	1,70±0,16	2,90±0,58*	3,40±0,61*
IgM	1,80±0,18	2,50±0,26*	2,60±0,27*
IgG	12,60±1,14	18,80±3,56*	21,52±3,86*
ЦИК _{общ}	1,28±0,10	2,11±0,13*	3,72±0,42*#
ЦИК			
крупномолекулярные	0,87±0,04	1,02±0,05*	1,36±0,06*#
среднемолекулярные	0,58±0,04	0,62±0,04	1,32±0,06*#
мелкомолекулярные	0,41±0,02	0,42±0,02	1,07±0,05*#

Примечание. $p < 0,05$; * по сравнению со здоровыми лицами; # между больными некротической и катаральной формой острого эпиглоттита.

онным возбудителям острого эпиглоттита приведены в табл. 3. Обращает внимание, что антитела в высоких концентрациях вырабатывались ко всем изученным этиологическим микробным факторам и общей антигенной детерминанте бактерий, за исключе-

Таблица 3. Содержание антител к инфекционным возбудителям острого эпиглоттита в сыворотке крови больных (M±m)

Микробные антигены	Больные катаральной формой	Больные некротической формой
S. pneumoniae	2,1±0,3	2,0±0,3
C. albicans	1,4±0,2	1,4±0,2
S. epidermidis	1,9±0,2	1,9±0,3
E. faecalis	1,7±0,2	1,8±0,2
S. haemolyticus	2,3±0,3	2,4±0,3
S. pyogenes	1,9±0,3	2,0±0,3
ОАД	2,1±0,3	2,2±0,3

нием *C. albicans*. Однако если у больных катаральной формой острого эпиглоттита аффинность продуцируемых антител достоверно не отличается от таковой здоровых доноров, то у больных некротической формой острого эпиглоттита она значительно ниже ($450 \pm 90,6$; $p < 0,05$), чем у больных катаральной ($968,0 \pm 182,3$; $p < 0,05$) формой и здоровых доноров (>1000 ; $p < 0,05$).

Следует отметить, что у больных катаральной формой, у которых в дальнейшем развивались некротические процессы в надгортаннике, антитела также проявляли низкую аффинность.

Отличительной особенностью перехода катаральной формы заболевания в некротическую является рост концентрации в сыворотке крови ЦИК всех размеров, особенно средних и малых (см. табл. 2).

Обсуждение результатов. Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие острого эпиглоттита как катаральной, так и некротической формы сопровождается активацией гуморальных факторов местного и системного иммунитета. Проведение адекватной антимикробной и дезинтоксикационной терапии больным катаральной формой острого эпиглоттита в большинстве случаев оказывается достаточным для подавления инфекционно-воспалительного процесса. Однако, несмотря на проводимые лечебные

мероприятия, у некоторых больных происходит переход катаральной формы заболевания в некротическую. Дальнейшее развитие заболевания не связано с какими-либо уникальными свойствами микроорганизмов как этиологических факторов острого эпиглоттита, их более высокой вирулентностью или патогенностью, степенью обсеменности надгортанника или необычными бактериальными и микобактериальными ассоциациями. Настоящие результаты указывают на то, что у больных некротической формой острого эпиглоттита, в отличие от больных катаральной формой, вырабатываемые антимикробные антитела обладают низкой аффинностью. Пониженная аффинность антимикробных антител отмечалась у всех больных катаральной формой, в дальнейшем трансформировавшейся в некротическую. Исходя из этого, можно предположить, что низкая аффинность продуцируемых антител является важным фактором дальнейшего неблагоприятного развития заболевания.

Выводы

1. Развитие как катаральной, так и некротической формы острого эпиглоттита сопровождается повышением содержания основных классов иммуноглобулинов в отделяемом гортаноглотки и сыворотке крови, а также повышением продукции антител против этиологических микробных возбудителей.

2. Продуцируемые антимикробные антитела при катаральной форме заболевания обладают высокой аффинностью, при некротической – пониженной ($p < 0,05$), по сравнению с антителами больных катаральной формой и здоровых лиц.

3. Предрасполагающим фактором прогрессирования заболевания является низкая аффинность секретируемых антимикробных антител.

4. Прогностическими критериями неблагоприятного течения катаральной формы острого эпиглоттита могут служить низкая аффинность продуцируемых антител и повышение содержания в сыворотке крови средне- и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов.

В дальнейших исследованиях представляется важным изучение роли клеточных факторов защиты организма, в частности клеток с цитотоксическими и фагоцитарными свойствами, а также аутоиммунных реакций в развитии некроза надгортанника.

Литература

1. Sack J.L., Brock C.D. Identifying acute epiglottitis in adults, High degree of awareness, close monitoring are key. Postgraduate Medicine 2002; 112, 1: 65–71.
2. Nakamura H., Tanaka H., Matsuda A. et al. Acute epiglottitis: a review of 80 patients. J. Laryngol. Otol. 2001; 115(1): 34–40.

3. Чиркин В.В., Веников Ю.Ю., Кожевников Г.И. Спектрофотометрический метод определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов трех классов. Иммунология 1990; 3: 75–77.
4. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. К.: Здоров'я, 1978: 28.
5. Фролов В.М., Пинский Л.Л., Пересадин Н.А. Аутоиммунная и иммунокомплексная патология у больных инсулинозависимым сахарным диабетом. Пробл. эндокринологии. 1991; 5: 22–24.
6. Филатова С.В. и др. Особенности клинико-иммунологического действия ликопида при некоторых хронических заболеваниях ЛОР-органов. Иммунология 2001; 2: 37–42.
7. Luxton R.W., Tompson E.J. Affinity distributions of antigen-specific IgG in patients with multiple sclerosis and in patients with viral encephalitis. J. Immunol. Meth. 1990; 131: 277–282.
8. Тельнюк Я.И., Сетдикова Н.Х., Карсонова М.М. Особенности иммунной системы больных хроническим рецидивирующим фурункулезом и влияние на нее иммунотропной терапии. Иммунология 2003; 1:20–23.
9. Pinegin B.V., Kulakov A.V., Makarov E.A. et al. The occurrence of natural antibodies to minimal component of bacterial cell wall (N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide) in sera from healthy humans. Immunol. Lett. 1995; 47: 33–37.

СТАН ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЕПІГЛОТИТ

М.М. Попов, А.В. Савченко, О.А. Романова

Досліджено стан гуморального імунітету хворих на гострий епіглотит. Визначені прогностичні критерії несприятливого перебігу катаральної форми даного захворювання.

Ключові слова: гострий епіглотит, гуморальний імунітет, імуноглобуліни, прогностичні критерії.

HUMORAL IMMUNITY STATE IN PATIENTS WITH ACUTE EPIGLOTTITIS

N.N. Popov, A.V. Savchenko, E.A. Romanova

Humoral immunity state was studied in patients with acute epiglottitis. We also defined prognosis criteria of unfavourable running of the catarrhal form acute epiglottitis.

Key words: acute epiglottitis, humoral immunity, immunoglobulins, prognosis criteria.

Поступила 18.04.06

РЕЛЯЦИОННАЯ БАЗА ДАННЫХ ДЛЯ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ НЕКОТОРЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ДЕРМАТОЗОВ

*Э.Н. Солошенко, А.И. Бых, Е.В. Высоцкая, А.И. Тихонова**

Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, г. Харьков

**Харьковский национальный университет радиоэлектроники*

Обоснована целесообразность разработки автоматизированной информационной системы (АИАС) в дерматовенерологической практике и представлены результаты первого этапа этой разработки – создание реляционной базы данных для АИАС дифференциальной диагностики и терапии некоторых распространенных дерматозов.

Ключевые слова: *автоматизированная информационно-аналитическая система, база данных, дерматоз, дифференциальная диагностика.*

В связи с химизацией быта, промышленности, сельского хозяйства и интенсивным развитием фармацевтической промышленности продолжается ежегодный рост количества аллергических заболеваний кожи, осложнений при фармакотерапии, ухудшаются показатели здоровья населения.

В большинстве случаев этиологическими факторами развития дерматозов являются аллергены, которые попадают в организм из внешней среды (экзоаллергены), но могут образовываться и в самом организме (эндо- или аутоаллергены). Аллергенами могут быть пыль, пыльца растений, пищевые продукты, лекарственные препараты, химические и косметические средства, грибы, бактерии, вирусы, физические факторы и т. д. Между тем этиологические факторы далеко не в каждом случае определяют поражения кожи, а лишь при наличии некоторых условий. К предрасполагающим факторам относятся нарушения обмена веществ (углеводный, липидный, минеральный), баланса витаминов А, В, С, функции желудочно-кишечного тракта, печени, почек, дисфункции центральной и вегетативной нервных систем, а также ряда эндокринных желез. Чрезвычайно важную роль в патогенезе болезней кожи играют очаги хронической инфекции и состояние реактивности организма [1–3].

Многофакторность формирования механизмов развития заболеваний кожи делает диагностическую работу трудоемкой. Для проведения такой работы врачу-дерматологу необходимо обладать всесторонними знаниями в области общей патологии, клиники дерматологических заболеваний, уметь мгновенно восстанавливать в памяти любую нужную информацию и применять ее в каж-

дом конкретном случае, иметь большой клинический опыт, способность аналитически мыслить, располагать знаниями в области смежных клинических дисциплин, следить за новинками фармацевтической промышленности и обладать высокой врачебной эрудицией. В этом практическому врачу помогут современные технические и в первую очередь вычислительные средства, способные обеспечить некоторые функции консультанта, обработку диагностической информации и оптимизацию подбора лекарственных препаратов [4].

Первым шагом на пути применения вычислительных средств является создание базы данных, содержащей полную информацию об известных лекарственных средствах и кожных заболеваниях, а также информацию о пациенте, позволяющую верифицировать, дифференцировать и лечить больных дерматозами.

К настоящему времени известны следующие медицинские базы данных:

- база данных системы NEMЕ, содержит информацию для диагностики заболеваний крови [5]. Эта информация очень важна и при диагностике кожной патологии, так как при многих заболеваниях крови имеются кожные проявления, а многие кожные болезни сопровождаются нарушениями состояния кровеносной системы;

- база данных системы INTERNIST/CASCADEUS, содержит сведения, обеспечивающие постановку диагнозов более 500 внутренних заболеваний [5]. Недостатком этой системы является как ограниченность числа диагностируемых дерматологических заболеваний, так и отсутствие терапевтического блока;

- база данных системы ЛЕДИ-Z, содержит информацию для диагностики и дифференциации состояния различных систем организма человека, прогнозирования течения заболевания, определения изменения состояния пациента в динамике, выработки рекомендаций по его лечению с учетом нескольких одновременно действующих факторов [6]. Недостаток этой системы заключается в том, что она не содержит информацию о таких заболеваниях, как лекарственная болезнь, онкомикозы, а также о многих других распространенных кожных заболеваниях;

- база данных системы МОДИС-2, содержит анкетные сведения о пациенте, его жалобы, историю болезни, данные о клинических симптомах и результатах лабораторных тестов, позволяющие дать рекомендации относительно необходимого дальнейшего обследования пациента и того, к каким специалистам следует направить его, какие провести дополнительные или специальные обследования [6]. Недостатком системы является отсутствие сведений по терапии диагностируемых заболеваний;

- база данных автоматизированной информационной системы (АИС) по ранней диагностике и профилактике алергодерматозов у рабочих химико-фармацевтической и химической промышленности, содержит информацию о некоторых алергодерматозах [7]. Недостаток системы – не включает сведения о неаллергических и кожных заболеваниях, сопровождающей их патологии, а также информацию о возможных методах лечения этих болезней;

- база данных экспертной информационно-диагностической системы DERM, содержит полную информацию по синдромальной диагностике, стратегической оценке тяжести проявлений и лечению атопического дерматита и псориаза, а также сопровождающих их заболеваний органов и систем [8–9]. Недостатком системы является как ограниченность применения (используется только для диагностики и лечения всего двух распространенных заболеваний), так и ее закрытость.

Анализ баз данных показывает, что каждая из них содержит лишь частично диагностическую и терапевтическую информацию, которая необходима для разработки АИС по дифференциальной диагностике и оптимизации лечения распространенных дерматозов. В частности, использование этих баз данных не позволяет проводить дифференциальную диагностику аллергических и псевдоаллергических реакций на лекарственные средства и пищевые аллергены, онкомикозов разной этиологии, диффузных за-

болеваний соединительной ткани, атопического дерматита и нейродермита, а также дифференцировать лекарственную болезнь от некоторых инфекционных заболеваний (корь, скарлатина, ветрянка, краснуха, рецидивный сифилис) и от истинных дерматозов.

Настоящая работа имела целью создание реляционной базы данных, содержащей структурированную информацию о распространенных кожных болезнях, сопутствующей патологии органов и систем организма пациента, результаты его обследования, а также сведения о современных лекарственных средствах и методах лечения дерматозов.

Первым этапом разработки автоматизированной информационно-аналитической системы (АИС) дифференциальной диагностики и оптимизации терапии дерматозов было создание базы данных «Дерматология», которая содержит полную информацию о распространенных кожных заболеваниях, различных методах терапии этих заболеваний, общую информацию о пациенте, данные его клинико-лабораторного обследования. Информация базы данных хранится во взаимосвязанных таблицах, которые условно можно разделить на семь категорий.

1. Таблицы, содержащие общие сведения о пациенте и его посещениях: паспортные данные (пол, фамилия, имя, отчество, дата рождения, адрес), рост, вес, артериальное давление, группа крови, информация о посещении.

2. Таблицы, содержащие результаты сбора данных индивидуального и семейного анамнеза пациента, которые получают путем интервьюирования, анкетирования и диалога с ПЭВМ. При этом обращается внимание на время возникновения и особенности течения заболевания, сезонность, склонность к рецидивам, прием большим тех или иных лекарственных препаратов, их дозы (важно для дифференциальной диагностики лекарственной болезни и токсико-аллергических реакций), установление связи заболевания с приемом тех или иных пищевых продуктов (важно в диагностике крапивницы, пищевой аллергии и токсикодермии, а также при выяснении причины обострения некоторых хронических аллергических дерматозов). Особенно важное значение приобретают анамнестические данные при подозрении на профессиональный характер заболевания, подтверждением диагноза профессионального аллергического дерматита или экземы могут быть сведения о контакте больного в условиях производства с химическими раздражителями (аллергенами) и улучшение состояния рабочего во время очередных отпусков или при изменении характера

работы и т. д. Не меньшее значение в диагностике имеют субъективные ощущения пациента: зуд, боль, покалывание, жжение, жар, а также сведения о том, на каких участках впервые появились признаки того или иного дерматоза, частота, длительность рецидивов и ремиссий, эффективность проводившейся в прошлом терапии. Все эти факторы содержатся в разработанной базе данных.

3. Таблицы, содержащие информацию о результатах осмотра больного: общее состояние кожного покрова (окраска, состояние секреторной деятельности, эластичность кожи), характер воспалительного процесса, особенности первичных и вторичных морфологических элементов сыпи, их окраска, размер, взаимоотношения, распространенность, локализация.

4. Таблицы, содержащие результаты лабораторного обследования больного (общеклинические, биохимические, иммунологические, аллергологические, инструментальные, цитологические, патогистологические исследования). Эти сведения очень важны, так как именно совокупность результатов данных исследований в сопоставлении с клиническими особенностями заболевания и позволяет в конечном итоге установить правильный диагноз. С целью объективной оценки морфологических элементов сыпи в структуру базы данных введены дочерние таблицы, содержащие информацию о диаскопии, соскабливании, изоморфной реакции раздражения, пробе Ядассона, пробе с никотиновой кислотой, симптоме Никольского, биопсии кожи, пробе Тцанка и т. д.

5. Таблицы, содержащие информацию об известной кожной патологии, полученную

на основании описания ее клиники, выполненного ведущими дерматологами. Эта информация структурирована по 8 тематическим разделам: класс заболеваний по МКБ X, подкласс заболеваний, наименование, форма, степень тяжести (легкая, средняя, тяжелая), фаза, острота течения, характерный симптомокомплекс заболевания.

6. Таблицы, содержащие нормы и отклонения от нормы для всех проводимых исследований, рассчитываемых диагностических и терапевтических коэффициентов и показателей, соответствующих каждому из известных дерматологических заболеваний с учетом пола и возраста пациента.

7. Таблицы, содержащие информацию об известных лекарственных средствах и методах терапии. Информация о препаратах структурирована по следующим тематическим разделам: класс и группа, показания и противопоказания к применению, возможные побочные эффекты, рекомендации и меры предосторожности, форма выпуска, режим приема, взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Разработанная база данных позволяет:

- 1) вести автоматизированную карточку визитов пациента (рис. 1);
- 2) резко сократить бумажный документооборот благодаря использованию ЭВМ;
- 3) хранить данные, с помощью которых можно:

- оценивать динамику не только дерматологического состояния, но и всего гомеостаза пациента;
- наблюдать за влиянием генетической и профессиональной предрасположенности к заболеванию на его возникновение и течение;

Алгоритм	Регистрация	Информация о заболевании	Анализ	Исследования	
код посещения	<input type="text"/>	код пациента	<input type="text" value="1"/>	Поиск кода пациента	Новый пациент
Фамилия	<input type="text" value="Шукина"/>		Имя	<input type="text" value="Елена"/>	
Отчество	<input type="text" value="Петровна"/>		Дата рождения	<input type="text" value="13.06.1944"/>	
Пол	<input type="text" value="Ж"/>	Рост	<input type="text" value="168"/>	Вес	<input type="text" value="72"/>
			Адрес		
код врача	<input type="text" value="2"/>	специализация	<input type="text" value="дерматолог"/>		
Фамилия	<input type="text" value="Петров"/>		Имя	<input type="text" value="Васильи"/>	
Отчество	<input type="text" value="Кузьмич"/>		кабинет	<input type="text" value="1"/>	
диагноз	<input type="text" value="Дерматоз"/>		дата посещения	<input type="text" value="13.02.2005"/>	
Лечение					

Рис. 1. Диалоговое окно карточки визитов пациента

• проводить статистическую оценку распространенности заболевания среди населения; комплексную оценку состояния пациента; дифференциальную диагностику и терапию кожных болезней;

4) производить быстрый поиск (рис. 2) и сортировку записей;

являющиеся внешним проявлением патологических процессов на коже и слизистых оболочках. В одних случаях морфологические элементы сыпи характерны для так называемых истинных кожных заболеваний, в других – являются следствием сложных патогенетических механизмов соматической или

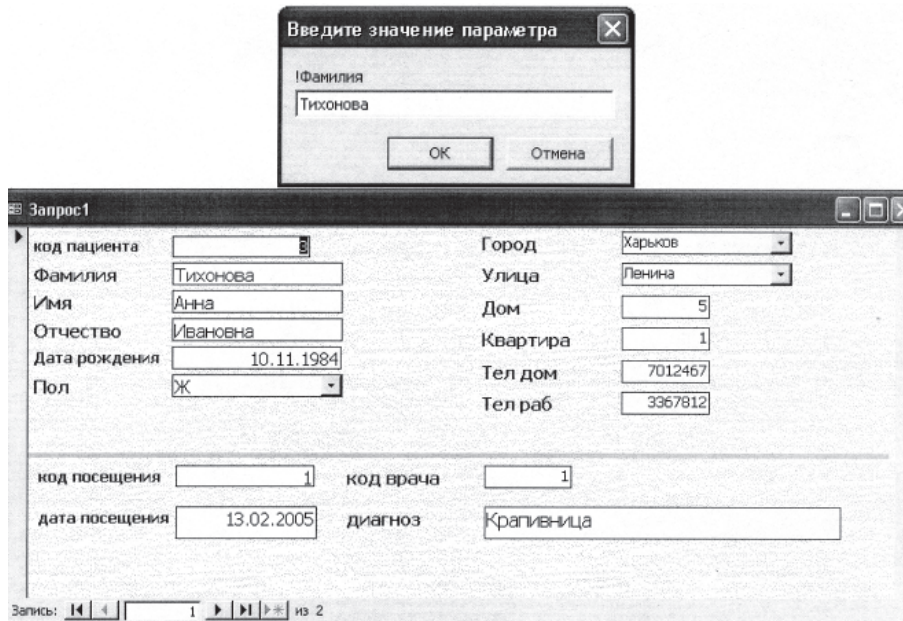


Рис. 2. Диалоговое окно быстрого поиска

5) корректировать внесенную информацию.

Таким образом, на больного создается персонализированное досье или своеобразная электронная история болезни, которая служит базовой историей болезни пациента, а ее разделы – анамнестический, клинический, лабораторный, терапевтический – могут являться основой для дальнейшей работы по выбору оптимального метода терапии при том или ином дерматозе, по ведению диспансерного учета, проведению статистических, клинических и научных исследований. Использование такой АИАС в дерматологической практике значительно повысит качество диагностики кожных заболеваний и эффективность их терапии.

Клиническая картина кожных заболеваний складывается из субъективных и объективных симптомов. К последним относят первичные и вторичные элементы сыпи, яв-

ляющиеся внешним проявлением патологических процессов на коже и слизистых оболочках.

Разработанная реляционная база данных «Дерматология» позволяет собирать, накапливать, хранить, передавать данные для проведения дифференциальной диагностики и оптимизации терапии, а также делает возможной автоматизацию работы с этими данными. Возможность непрерывного пополнения базы данных, корректировки уже введенной информации и оперативность доступа к необходимой диагностической информации обеспечивают информационный комфорт и привлекательность ее использования для практического врача. Внедрение разработанной базы данных не только значительно облегчит работу практикующего врача-дерматолога, но и позволит предотвратить наступление рецидивов и формирование инвалидизирующих форм кожных заболеваний.

Литература

1. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Под ред. Б.А. Беренбейна. М.: Медицина, 1989. 672 с.
2. Казанцев А.П., Матковский В.С. Справочник по инфекционным болезням М.: Медицина, 1979. 248 с.
3. Ананьев О.Л., Анисимова Е.В., Иваничкина Н.В. и др. Кожно-венерические заболевания: Полный справочник. М.: Эксмо, 2005. 608 с.

4. *Мавров И.И.* Дерматология и венерология в контексте общемедицинских проблем. Дерматол. и венерол. Харьков: 2003; 5: 10–21.
5. *Цимбал А.М., Цимбал А.М.* Разработка оболочки экспертной системы для диагностики психиатрических заболеваний. Проблемы бионики. Харьков, 2004; 60: 122–128.
6. *Мавров И.И., Солошенко Э.Н., Волкославская В.Н., Чикина Н.А.* Автоматизированные информационные системы в дерматологии. Дерматол. и венерол. 2004; 2: 18–23.
7. *Солошенко Э.Н., Чикина Н.А., Спивак А.В., и др.* Автоматизированная информационная система по ранней диагностике и профилактике алергодерматозов у рабочих химико-фармацевтической и химической промышленности: Современные проблемы в дерматовенерологии, косметологии и управлении здравоохранения 1996; 8: 58.
8. *Кунгуров Н.Н., Кохан М.И.* Экспертная информационно-диагностическая система «ДЕРМ». Вестник дерматол. и венерол. Екатеринбург, 1999; 2: 8–10.
9. *Кунгуров Н.Н., Кохан М.И.* Дерматологам России. Вестник дерматол. и венерол. Екатеринбург, 1999; 3: 15–18.

РЕЛЯЦІЙНА БАЗА ДАНИХ ДЛЯ АВТОМАТИЗОВАНОЇ ІНФОРМАЦІЙНО-АНАЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ Й ТЕРАПІЇ ДЕЯКИХ ПОШИРЕНИХ ДЕРМАТОЗІВ

Е.М. Солошенко, А.І. Бых, О.В. Висоцька, А.Г. Тихонова

Обґрунтовано доцільність розробки автоматизованої інформаційної системи (АІАС) у дерматовенерологічній практиці та наведені результати першого етапу цієї розробки – створення реляційної бази даних для АІАС диференційної діагностики й терапії деяких поширених дерматозів.

Ключові слова: автоматизована інформаційно-аналітична система, база даних, дерматоз, диференційна діагностика.

RELATIONAL DATA BASE FOR AUTOMATED INFORMATIVE-ANALYTICAL SYSTEM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS AND THERAPY OF SOME WIDESPREAD DERMATOSIS

E.N. Soloshenko, A.I. Bykh, E.V. Visotskaya, A.I. Tihonova

The ground of expedience of the automated informative system (AIAS) development is given in dermato-venerology practice and the results of the first those design time are presented – creation relational data base for AIAS differential diagnostics and therapy of some widespread dermatosis.

Key words: automated informative-analytical system, data base, dermatoz, differential diagnostics.

Поступила 12.04.06

ПЕДІАТРІЯ

РІВЕНЬ СОМАТИЧНОГО ЗДОРОВ'Я ТА СТАН
АДАПТАЦІЙНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ ДИТИНИ
ЯК ІНДИКАТОРИ ПРОГНОЗУВАННЯ ОСТЕОПЕНІЇ
В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Т.В. Фролова

Харківський державний медичний університет

За результатами комплексного обстеження (клініко-анамнестичного тестування та ультразвукової кісткової денситометрії) 1126 дітей шкільного віку вивчено частоту індикаторів, які характеризують стан соматичного здоров'я та функціональний стан адаптаційних систем, діагностичну цінність і прогностичне значення цих індикаторів. Розроблено алгоритм оцінки ризику остеопенії у дітей, який може застосовуватися у системі ранньої діагностики та при формуванні груп динамічного спостереження, а також для клініко-інструментальної верифікації порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей.

Ключові слова: діти, рання діагностика, остеопенія, адаптація, здоров'я.

Здоров'я дитини можна охарактеризувати, як стан її життєдіяльності, що відповідає біологічному віку, гармонійній єдності фізичних та інтелектуальних характеристик, а також адекватному формуванню адаптаційних та компенсаторних можливостей дитячого організму в процесі його росту. В останнє десятиріччя в нашій країні катастрофічно зменшується доля здорових дітей [1, 2]. Здебільшого це пов'язане з погіршенням соціально-екологічної ситуації, яка склалася в останні роки в Україні та економічною нестабільністю суспільства, яке поки що не може забезпечити гармонійний розвиток дитини [3–5]. Розробка нових і удосконалення існуючих технологій щодо збереження здоров'я дитини є найбільш пріоритетним завданням сучасної медицини. Безумовно, немає таких фізіологічних і патологічних процесів у дитячому організмі, які б не позначалися на динаміці метаболізму, у тому числі кісткової тканини [6–8].

Отже, стан соматичного здоров'я і функціональний стан окремих адаптаційних систем дітей можуть бути індикаторами процесу формування порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини, що слід враховувати у системі ранньої діагностики та профілактики шляхом формування груп діагностичної активності і динамічного спостереження за дітьми [8, 9].

Мета дослідження полягала у вивченні впливу рівня соматичного здоров'я та стану адаптаційних систем на ризик остеопенії з визначенням їхньої діагностичної цінності та прогностичного значення для дітей.

Матеріал і методи. Обстежено 1126 дітей віком 9–16 років. Програма експедиційного обстеження структурно складалася із кількох фрагментів: клініко-анамнестичного тестування, антропометрії, вивчення аліментарного забезпечення нутрієнтного гомеостазу, ультразвукової денситометрії, аналізу крові і волосся. У 73 дітей з остеопенією та 42 дітей I–II груп здоров'я, які склали контрольну групу, досліджено стан антиоксидантної системи (АОС) та системи неспецифічного імунного захисту (СНІЗ).

Результати та їх обговорення. Функціональний стан антиоксидантно/оксидантної системи у дітей може бути відображений одним із типових адаптаційно-компенсаторних станів. Ці реакції в узагальненому вигляді можна класифікувати як реакції АО-регуляторної адаптації, АО-регуляторного дисбалансу та АО-функціональної декомпенсації.

При вивченні стану АОС з'ясовано, що групи дітей достовірно ($p=0,026$) відрізнялися за частотою типів адаптаційних реакцій ($\eta^2=5,0\%$): у 1-й групі дітей реакції функціональної адаптації (ФА) діагностувалися

достовірно ($p < 0,05$) рідше (в 3,5 раза), ніж серед дітей 2-ї групи [(6,8±3,0) та (21,4±6,3) % відповідно]. Частоту функціональної компенсації (ФК) серед дітей обох груп діагностовано з однаковою ($p > 0,05$) частотою [(39,7±5,7) та (45,2±7,7) % відповідно], а реакції функціональної декомпенсації (ФД) АОС мали місце достовірно частіше серед дітей з остеопенією [(53,4±5,8) та (33,3±7,3) % відповідно]. Загальна діагностична цінність ($I_{46} = 0,582$ біт) і показники прогностичного значення дозволяють дійти висновку, що прояви ФД стану АОС є одним із індикаторів структурно-функціональних розладів кісткової тканини у дітей шкільного віку; наявність у них ФД АОС більш ніж у два рази підвищує ризик остеопенії.

Реакція АО-регуляторної адаптації у дітей характеризувалась активацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран клітин з характерним «АОС-стресом», який супроводжується накопиченням продуктів ПОЛ на тлі активації ферментативного ланцюга антиоксидантного захисту. Реакція АО-регуляторної адаптації характеризується наступною формулою-гістерезограмою АОС: $ГЛ^{\uparrow}$ $МДА^{\uparrow}$ SH^{\uparrow} $ДК^{\uparrow}$ $Пер^{\uparrow}$ $Кат^{\uparrow}$; при цьому має місце зростання індукованої хемілюмінесценції ($СХЛ^{\uparrow}$ $ІХЛ^{\uparrow}$), що підтверджує наявність резервів адаптації організму дітей в умовах активації ПОЛ.

Реакція АО-регуляторного дисбалансу у дітей характеризується активацією ПОЛ мембран клітин з виразним «АОС-стресом», який супроводжується накопиченням продуктів ПОЛ на тлі селективної супресії ферментативного ланцюга антиоксидантного захисту. Реакція АО-регуляторного дисбалансу характеризується наступною формулою-гістерезограмою АОС: $МДА^{\uparrow}$ $ДК^{\uparrow}$ $ГЛ^{\downarrow}$ $Кат^{\uparrow}$ $Пер^{\uparrow}$ SH^{\downarrow} ; при цьому має місце зростання спонтанної та супресія індукованої хемілюмінесценції, що демонструє функціональну виснаженість ферментативного ланцюга.

Реакція АО-функціональної декомпенсації у дітей характеризується виразною пероксидацією ліпідів мембран клітин, яка супроводжується накопиченням продуктів ПОЛ на тлі суцільної супресії ферментативного ланцюга антиоксидантного захисту. Реакція АО-функціональної декомпенсації характеризується наступною формулою-гістерезограмою АОС: $ГЛ^{\uparrow}$ $ДК^{\uparrow}$ $МДА^{\downarrow}$ SH^{\uparrow} $Кат^{\downarrow}$ $Пер^{\downarrow}$; при цьому показники спонтанної та індукованої хемілюмінесценції характеризуються різноспрямованою динамікою.

Для відображення характеру та частоти окремих типів адаптаційних реакцій СНІЗ нами запропонована їхня класифікація, застосування якої дозволяє у клінічній меди-

цині та під час популяційних обстежень стандартизовано оцінювати стан системи неспецифічного імунного захисту і забезпечує диференційований підхід до його патогенетичної корекції у дітей шкільного віку. Функціональний стан системи неспецифічного імунного захисту у дітей шкільного віку та підлітків може бути відображений однією із трьох типових адаптаційних реакцій. Ці реакції в узагальненому вигляді представлені як реакції імунорегуляторної адаптації, реакції з регуляторним дисбалансом та реакції з виразною функціональною декомпенсацією.

Реакція компенсації СНІЗ у дітей може характеризуватися відносною супресією Т-системи та фагоцитарного ланцюга, що компенсується загальною кількістю лімфоцитів і відображується формулою імунної системи $Ta^{\downarrow} Zl^{\downarrow} CD3^{+}$, тоді як у разі подальшого поглиблення супресії Т-системи може мати місце активація В-системи з одночасним формуванням недостатності гуморальних механізмів регуляції.

Реакція дисбалансу СНІЗ у дітей характеризується супресією Т-системи та фагоцитарного ланцюга (виснаження), тоді як у разі тривалого існування цієї реакції на тлі подальшого поглиблення супресії Т-ланцюга відбувається зменшення субпопуляції $CD4^{+}$ з формуванням вторинного імунодефіциту при частковій компенсації цих змін відносним збільшенням загальної кількості лімфоцитів. При цій реакції має місце виразна активація В-системи з одночасним формуванням недостатності гуморальних механізмів імунорегуляції, що сприяє розвитку імунодефіцитних станів у дітей.

Реакція дисбалансу СНІЗ у дітей може характеризуватися імунними розладами, виразність і особливості механізмів яких залежить від наявності та тривалості перебігу остеопенії. Формула імунних розладів у ранньому періоді має вигляд $ФЧ^{\downarrow} НСТс^{\downarrow} Та^{\downarrow}$; у разі тривалого існування цієї реакції наростає ступінь імунних розладів.

Функціональний стан СНІЗ дітей з остеопенією характеризувався більш частими ($p < 0,05$) реакціями ФД [(49,2±6,3) %], ніж дітей контрольної групи [(14,3±5,4) %], і, навпаки, серед дітей контрольної групи більш частими ($p < 0,001$) варіантами стану СНІЗ були реакції ФК [(30,2±5,8) та (50,0±7,7) % відповідно] і реакції ФА [(20,6±5,1) та (20,6±5,1) % відповідно]; вплив фактора «стан адаптації СНІЗ» становить $\eta^2 = 11,0$ %, а його діагностична цінність $I_{47} = 1,335$ біт.

Популяційним еквівалентом зниження резистентності у дітей є показник питомої ваги дітей, які на першому році життя понад 4 рази хворіли на гострі респіраторно-вірусні

захворювання ($\eta^2=12,0\%$; $I_{45}=1,335$ біт). Серед дітей з остеопенією питома вага часто хворюючих складає ($26,9\pm 3,0\%$) та достовірно ($p<0,0001$) перевищує відповідний показник групи контролю ($-11,7\pm 1,1\%$).

Серед дітей з виявленою остеопенією у $11,7\%$ відмічалися переломи кісток в анамнезі, в групі дітей без порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини – у $3,6\%$. Поглиблений поосібний аналіз кратності переломів дозволив з'ясувати, що і одноразові і повторні переломи кісток достовірно ($p<0,0001$) частіше мали діти 1-ї групи – ($7,5\pm 1,8$) та ($4,2\pm 1,4$)% відповідно, тоді як серед дітей 2-ї групи – ($3,4\pm 0,6$) та ($0,2\pm 0,2$)% відповідно. Факт наявності в анамнезі дитини переломів кісток є діагностично цінною ($I_{43}=1,335$ біт) і прогностично значущою ($\eta^2=14,0\%$) ознакою для оцінки ризику остеопенії у шкільному віці.

Вивчення частоти окремих видів соматичної патології показало, що серед дітей з остеопенією у порівнянні з дітьми без неї достовірно ($p<0,05$) більше осіб, які мають хронічну патологію сечовидільної системи (ХЗСВС) ($\eta^2=15,0\%$), хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (ХЗШКТ) ($\eta^2=12,0\%$), хронічні неспецифічні захворювання легенів (ХНЗЛ) ($\eta^2=11,0\%$) та ендокринну патологію ($\eta^2=7,0\%$). Так, ХЗСВС достовірно ($p<0,0003$) частіше діагностували серед дітей 1-ї групи – у ($23,1\pm 2,9$)%, тоді як серед дітей 2-ї групи – у ($11,1\pm 1,0$)%; діагностична цінність фактора $I_{39}=0,231$ біт.

ХЗШКТ діагностували як в групі дітей з остеопенією – у ($25,5\pm 3,0$)%, так і без неї – у ($12,3\pm 1,1$)%, що свідчить про більшу поширеність серед дитячого населення ХЗШКТ; діагностична цінність цього фактора $I_{40}=0,257$ біт.

Наявність ХНЗЛ не є діагностично значущим фактором, оскільки поширеність захворювань цієї групи серед порівняльних груп дітей не відрізняється ($p=0,218$) та становить відповідно ($11,8\pm 2,2$) та ($11,2\pm 1,0$)%.

Поширеність ендокринної патології ($\eta^2=7,0\%$; клінічно верифіковані варіанти) достовірно ($p<0,0001$) вища серед дітей 1-ї групи і становить ($25,5\pm 3,0$)%, тоді як у дітей у 2-ї – ($14,0\pm 1,1$)% та має достатню діагностичну цінність $I_{42}=0,203$ біт. Отже, фактор поширеності ендокринної патології, його прогностична значущість можуть бути використані у системі оцінки ризику остеопенії.

За даними порівняльного вивчення стану адаптаційно-компенсаторних систем та частоти соматичної патології, при застосуванні стандартизованої процедури визначення діагностичної цінності та прогностичного значення низки факторів опрацьовано ал-

горитм прогнозування ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей; він базується на використанні прогностичного значення діагностично цінних показників стану адаптаційно-компенсаторних систем і нозологічних видів соматичної патології та структурно має вигляд таблиці, яка включає індикатори оцінки та прогностичні коефіцієнти і шкалу оцінки результату прогнозування (таблиця).

До алгоритму внесені лише незалежні ознаки прогнозування. У випадках, коли сила кореляційного зв'язку ($\pm 1_{xy}$) між індикаторними показниками була більшою за $\pm 0,70$, то один із показників виключався з переліку індикаторів. Застосування табличного алгоритму дозволяє реалізувати патометричний підхід до оцінки ризику остеопенії. Принцип прийняття прогностичного рішення у прогностичний алгоритм досить простий і зводиться до додавання патометричних коефіцієнтів, за умов додержання послідовності аналізу індикаторів (таблиця).

Зрозуміло, що у випадках, коли лабораторну діагностику стану АОС і СНІЗ неможливо виконати чи з етичних, чи з технічних причин, оцінку ризику остеопенії за запропонованим алгоритмом слід виконувати виключаючи п.2 та п.3 із переліку індикаторів, що не суперечить принципам прогнозування та ще раз демонструє необхідність удосконалення можливостей клінічних лабораторій дитячих лікувально-профілактичних закладів первинної ланки.

Клінічну верифікацію наведеного алгоритму виконано серед дітей двох груп і доведено, що специфічність прогностичного алгоритму становить $95,9\%$, а чутливість – $95,3\%$, що дозволяє рекомендувати його в якості попереднього етапу при відборі дітей для скринінгової діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини.

Висновки

1. Стан соматичного здоров'я та функціональний стан адаптаційних систем займають одне з ведучих місць за діагностичною цінністю та прогностичною значущістю серед факторів ризику розвитку остеопенії у дітей шкільного віку.

2. Загальна діагностична цінність ($I_{46}=0,582$ біт) та показники прогностичного значення свідчать про те, що прояви функціональної адаптації стану АО-регуляторної адаптації є одним із індикаторів структурно-функціональних розладів кісткової тканини у дітей шкільного віку.

3. Опрацьований прогностичний алгоритм оцінки ризику остеопенії у дітей має

Алгоритм оцінки ризику розвитку порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини за факторами, які характеризують функціональний стан і компенсаторні резерви дітей шкільного віку

Індикатори оцінки ризику остеопенії	Патометричні коефіцієнти	
	критерій	ПК
Наявність в анамнезі дитини переломів кісток	Ні	-0,3
	Так	+3,5
	≥2	+12,1
Тип адаптаційно-компенсаторних реакцій системи неспецифічного імунного захисту	ФА	-4,4
	ФК	-2,0
	ФД	+5,4
Тип адаптаційно-компенсаторних реакцій системи антиоксидантного захисту	ФА	-4,9
	ФК	-0,5
	ФД	+2,1
Зниження резистентності	Так	+3,6
	Ні	-1,0
Наявність у дитини хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту	Так	+3,1
	Ні	-1,0
Наявність у дитини патології сечовидільної системи	Так	+3,2
	Ні	-0,6
Наявність у дитини патології ендокринної системи	Так	+2,6
	Ні	-0,7
Стан адаптації до фізичних навантажень	ФА	-1,3
	ФК	-0,2
	ФД	+3,1

Примітка. ПК – прогностичний коефіцієнт; ФА – функціональна адаптація; ФД – функціональний дисбаланс; ФК – функціональна компенсація.

По кожному індикатору визначають його наявність або відсутність, а відповідні патометричні коефіцієнти додають по досягненні порогової суми коефіцієнтів (-13 або +13)

достовірну специфічність (95,9 %) і чутливість (95,3 %).

4. З метою удосконалення ранньої діагностики та патогенетичної корекції остеопе-

нічних порушень кісткової тканини у дітей можна використовувати опрацьований прогностичний алгоритм у закладах практичної охорони здоров'я.

Література

1. Лук'янова О.М., Квашина Л.В. Стан здоров'я дітей молодшого шкільного віку та шляхи його корекції. Перинат. та педіатр. 2004; 1: 3-5.
2. Лукьянова Е.М. Медицинские и педагогические аспекты проблемы сохранения здоровья детей. Междунар. мед. журн. 2003; 9, 3: 6-9.
3. Панфилова Т.Ю. Состояние здоровья детей, выросших в период социально-экономического кризиса: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. СПб., 2003. 18 с.
4. Осадчук З.В. Стан здоров'я дітей, які проживають у різних за екологічною характеристикою регіонах України. Перинат. та педіатр. 2000; 2: 25-27.
5. Квашина Л.В., Родіонов В.П., Маковкіна Ю.А. До оцінки стану здоров'я здорових дітей молодшого шкільного віку з урахуванням індивідуально-типологічних характеристик їх розвитку. Профілактика та реабілітація найбільш поширених захворювань у дітей та удосконалення їх диспансеризації: Матер. наук.-практ. конф. К., 2002: 62.
6. Сміян С.І., Масик О.М., Корильчук Н.І. Клінічне прогнозування втрат кісткової маси за даними трирічного моніторингу у хворих на ревматоїдний артрит. Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів: Матер. Укр. наук.-практ. конф. К., 2001: 167.
7. Попова Л.Л. Комплексная гигиеническая характеристика донозологических состояний у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Екатеринбург, 2002. 23 с.
8. Аврутин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани. СПб.: Ольга, 1998. 68 с.
9. Поворознюк В.В. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей та підлітків за даними ультразвукової денситометрії. ПАГ 1997; 6: 49-54.

УРОВЕНЬ СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И СОСТОЯНИЕ АДАПТАЦИОННЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА РЕБЕНКА КАК ИНДИКАТОРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСТЕОПЕНИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ***Т.В. Фролова***

По результатам комплексного обследования (клинико-anamnestического тестирования и ультразвуковой костной денситометрии) 1126 детей школьного возраста изучена частота индикаторов, которые характеризуют состояние соматического здоровья и функциональное состояние адаптационных систем организма ребенка, их диагностическую ценность и прогностическое значение. Разработан алгоритм оценки риска остеопении у детей, который может использоваться в системе ранней диагностики, при формировании групп динамического наблюдения, а также для клинико-инструментальной верификации нарушений структурно-функционального состояния костной ткани у детей.

Ключевые слова: *дети, ранняя диагностика, остеопения, адаптация, здоровье.*

LEVEL OF SOMATIC HEALTH AND CONDITION OF ADAPTIVE SYSTEM AS INDICATORS FORECAST OF OSTEOPENIA IN CHILDREN***T.V. Frolova***

According to results of complex examination, clinical anamnestic testing and ultrasound bone densitometry of 1126 children of school age. It was revealed rate of indicators, which were characterized by condition of somatic health and functional condition of adaptive system, diagnostic value and significance of these indicators. It was proved the algorithm of estimation, osteopenia risk in children, which can be used in system of early diagnostic and forming groups of dynamic observation and also for clinical and instrumental verification of violation of structural and functional state of bone tissue in children.

Key words: *early diagnostics, osteopenia, adaptation, health.*

Поступила 19.04.06

АНТИМИКРОБНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГАЛОГЕН-СОДЕРЖАЩИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ В КОМПЛЕКСНОМ ПРОТОКОЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В.Г. Чернуский, Ю.В. Одинец, И.Л. Дикий

Харьковский государственный медицинский университет

Приведены данные о перспективах рационального использования в среднетерапевтических дозах галогенсодержащих глюкокортикостероидов, об их антимикробной активности по отношению к микроорганизмам, выделенным из мокроты детей, больных БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, антимикробная активность, микроорганизмы, глюкокортикостероиды.

Несмотря на отработанные и апробированные протоколы лечения, бронхиальная астма (БА) у детей остается одним из наиболее грозных заболеваний, нередко ведущему к стойкой инвалидизации, а иногда и к летальному исходу. Последнее означает определенное несовершенство существующих протоколов лечения и, как логическое следствие, необходимость дальнейшей разработки препаратов этиологического, патогенетического и симптоматического назначения, достаточных не только для купирования и урежения частоты астматических приступов, но и для создания стойкой клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

В комплексном протоколе патогенетической терапии БА у детей одно из ведущих мест отводят глюкокортикостероидам, назначение которых как универсальных противовоспалительных средств не согласуется с показателями их биофармацевтической и хими-

ческой совместимости между различными ингаляционными и пероральными формами по антимикробной направленности. Вместе с тем, согласно отдельным сообщениям, некоторые глюкокортикоиды способны проявлять равнозначные сопутствующие микробиологические эффекты.

Известно, что глюкокортикостероиды сочетают механизмы регулирующего влияния на углеводный, белковый и водно-солевой обмена, что обеспечивает их комплексный фармакологический эффект [1–3]. С микробиологической точки зрения среди данных механизмов определенное значение приобретает способность глюкокортикостероидов ингибировать синтез белков не только на организменном, но и микроорганизменном уровне [4–7].

Так, для преднизолона, бекломета и дексаметазона показана способность в среднетерапевтических дозах *in vitro* оказывать

Антимикробная активность глюкокортикоидных препаратов в отношении микрофлоры, минимально ингибирующей концентрации

Глюкокортикостероиды (химическая структура)	Средняя доза
Преднизолон (1,4-триол-11 β ,17 α ,21-триокси-16 α -метил-прегна-1,4-прегнандиен-3,20-дион)	0,5–1,0 мг/кг/сут
Метилпреднизолон (11 β ,17 α ,21-тригидрокси-6 α -метил-прегна-1,4-прегнандиен-3,20-дион)	0,5–1,0 мг/кг/сут
Дексаметазон (9 α -фтор-11 β ,17 α ,21-триокси-16 α -метил-1,4-прегнандиен-3,20-дион)	0,05–0,10 мг/кг/сут
Полькортолон (9 α -фтор-16 α -оксипреднизолон)	0,1–0,2 мг/кг/сут
Беклометазона дипропионат (9 α -хлор-11 β ,17 α ,21-триокси-16 β -метил-1,4-прегнандиен-3,20-диола-17,21-дипропионат)	250–500 мкг/сут
Флутиказона пропионат (S-(фторметил)-6,2,9-дифтор-11 β ,17-дигидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карботиат-17-пропионат)	100–250 мкг/сут

Примечания: 1. В низких дозах глюкокортикоидные препараты не проявляют антимикробную
2. $p < 0,05$; достоверные отличия показателей МИК препаратов по отношению к микро-

бактериостатическое действие на *S. aureus* и *E. coli*, а при длительном пассировании в присутствии минимальных доз стимулировать культуральные свойства этих микроорганизмов. Из этого следует, что в условиях длительного применения, особенно по иррациональным схемам, глюкокортикостероиды способны выступать как фактор коселекции в формировании лекарственной устойчивости микроорганизмами [6].

Целью данной работы явилось изучение сопутствующих антимикробных свойств галогенсодержащих глюкокортикостероидов в отношении микроорганизмов, выделенных из мокроты детей, больных БА.

Материал и методы. Согласно протокольному требованию, длительное применение глюкокортикостероидов при БА у детей зависит от их химической структуры. Проведена серия исследований по выявлению антимикробной активности у глюкокортикоидных препаратов – преднизолона, дексаметазона, полькортолона, беклометазона дипропионата и флутиказона пропионата по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, а также к грибам рода *C. albicans*, выделенных из мокроты у 114 детей в возрасте от 5 до 14 лет в периоде ремиссии БА. Антимикробную активность исследуемых препаратов изучали методом двукратных серийных разведений [6].

Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Микробиологические исследования показали, что преднизолону и его фтор- и метилпроизводным присуща фоновая антимикробная активность, проявляемая на уровне среднетерапевтических доз, используемых согласно протоколу, разработанному экспертной груп-

пой Международного консенсуса, методическим рекомендациям КМАПО и ЛДМУ по лечению БА у детей [8], таблица.

Как свидетельствуют данные таблицы, наименее активным в антимикробном отношении оказался преднизолон, наиболее эффективным – флутиказона пропионат. Рассматривая различия в уровнях относительной антимикробной активности исследуемых глюкокортикоидов, нельзя не отметить их зависимости от особенностей химической структуры. Так, по сравнению с преднизолоном метилпреднизолон, отличающийся дополнительной метильной группировкой, оказался в 1,7 раза более активным в отношении *St. aureus*, в 1,5 раза – в отношении *Pr. mirabilis* и в 1,2 раза – в отношении *E. coli*. В свою очередь, дексаметазон, представляющий собой фторсодержащий метилпреднизолон, превысил активность преднизолона в отношении *St. aureus* в 2,5 раза, в отношении *Pr. mirabilis* в 3,7 раза и в отношении *E. coli* в 1,2 раза. Одновременно в результате дополнительного введения в структуру метилпреднизолона молекулы фтора дексаметазон расширил спектр активности в отношении *Ps. aeruginosa*. Такой же уровень и спектр антимикробной активности отмечен для фторсодержащих полькортолона и беклометазона дипропионата. В то же время флутиказона пропионат, представляющий собой дифторсодержащий метилоксандростадиекарботиатропионат, на фоне приобретения активности в отношении синегнойной палочки и дрожжеподобного гриба *C. albicans*, превысил активность преднизолона в отношении *St. aureus*, *Pr. mirabilis* и *E. coli* в 4,4–5,2 раза (таблица).

Таким образом, проведенный анализ в сопоставленной системе «химическая структу-

выделенной из мокроты детей, больных БА, в периоде ремиссии в серийных разведениях (МИК), (M±m) мкг/мл

<i>St. aureus</i>	<i>St. pyogenes</i>	<i>E. coli</i>	<i>Pr. mirabilis</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
483,2±11,3	491,3±11,9	532,6±12,4	391,2±12,8	–	–
284,6±17,3	283,2±16,5	393,5±11,6	253,9±10,6	–	–
192,5±14,8	190,6±15,2	398,2±22,5	130,7±18,7	164,3±9,8	–
228,7±20,2	245,8±20,9	386,3±19,8	167,8±11,2	170,4±11,6	–
234,3±18,9	242,1±17,8	371,4±14,3	142,5±16,5	172,6±13,9	–
109,8±7,5	110,5±8,3	120,5±6,7	93,4±5,8	141,2±11,8	393,6±21,9

активность.
организмам.

ра – биологическое действие» показал четкую взаимосвязь между наличием, уровнем и спектром сопутствующей антимикробной активности исследуемых препаратов преднизолонового ряда и наличием и кратностью содержания в их химической структуре молекул фтора и метильных группировок. Это дает возможность вне зависимости от клинической формы и тяжести течения БА у детей избирательно подходить к назначению ингаляционных и пероральных глюкокортикоидов для длительного применения в среднетерапевтических дозах при использовании ступенчатой терапии БА у детей.

Выводы

1. Преднизолон и его производные обладают сопутствующей антимикробной активностью, выраженность которой пропорциональна наличию и кратности содержания в

их химической структуре молекул галогенов и/или метильных радикалов.

2. Наиболее выражен антимикробный потенциал у дифторметилсодержащего флутиказона пропионата, фторсодержащих дексаметазона, полькортолона и хлорсодержащего беклометазона дипропионата в отношении микроорганизмов, выделенных из мокроты детей, больных БА.

3. Препараты преднизолонового ряда проявляют неоднозначные микробиологические эффекты: с одной стороны, они способны в среднетерапевтических дозах проявлять антимикробную активность, с другой – в низких дозах выступать фактором коселекции в формировании лекарственной устойчивости микроорганизмов на основе формирования преднизолонустойчивых штаммов в бронхолегочной системе у детей, больных БА.

Литература

1. Калюжная В.М., Шестакова А.А., Чурилова Н.С., Коробов В.П. О возможности гормонального воздействия на развитие микробных популяций. Тр. ин-та экологии растений и животных «Механизмы регуляции развития бактериальных популяций». Свердловск, 1977; 104: 63–69.
2. Аматуни В.Н., Крилова С.С. О зависимости «химическая структура – биологическая активность». Докл. АН СССР 1984; 217, 4: 919–925.
3. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М., 1996: 119–128.
4. Темпер Э.С., Лысенко В.А. Влияние гормонов на рост и антибиотикочувствительность условно-патогенных микроорганизмов. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. 1988; 10: 111–112.
5. Компендиум. Лекарственные препараты 2000/2001. К.: Морион, 2001. 1456 с.
6. Балаклиец Н.И., Цыганенко А.Я., Минухин В.В. Общая микробиология. Харьков: Основа, 2001. 259 с.
7. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Глюкокортикостероидные препараты. Смоленск, 1997. 64 с.
8. Сучасна технологія комплексного лікування бронхіальної астми у дітей. Сост. О.І. Ласиця, Л.В. Беш. К., 1998. 18 с.

АНТИМІКРОБНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ГАЛОГЕНВІСНИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ПРОТОКОЛІ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

В.Г. Чернуський, Ю.В. Одинець, І.Л. Дикий

Наведено дані про перспективи раціонального використання в середньотерапевтичних дозах галогенвісних глюкокортикостероїдів та їх антимікробної активності по відношенню до мікроорганізмів, виділених з мокротиння у дітей, хворих на БА.

Ключові слова: бронхіальна астма, антимікробна активність, мікроорганізми, глюкокортикостероїди.

ANTIBACTERIAL POTENTIAL OF THE HALOGENCONTENTED GLUCOCORTICOIDES IN COMPLEX PROTOCOL OF TREATMENT OF THE BRONCHIAL ASTMA

V.G. Chernuskiy, Ju.V. Odinets, I.D. Dikij

There were presented the information about the perspectives of rational using of the middletherapeutic doses of the halogencontented glucocorticoides and theirs antibacterial activity to the microorganisms which were discharged from the children's humidity which are illed to the bronchial astma.

Key words: bronchial astma, activity of microorganisms, microorganisms, glucocorticoides.

Поступила 01.02.06

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

*К.Є. Столяров**Харківський державний медичний університет*

Наведена прогностична таблиця, заснована на результатах вивчення структурної організації печінки та стану портальної гемодинаміки дітей, хворих кишковими інфекціями бактеріальної природи. Опираючись на дані таблиці, вже на ранніх етапах маніфестації патологічного процесу можна із високим відсотком вірогідності прогнозувати варіант перебігу хвороби.

Ключові слова: діти, кишкові інфекції, прогнозування перебігу хвороби.

Інфекційні захворювання шлунково-кишкового тракту у дітей займають одне з провідних місць у структурі дитячої інфекційної патології, що зумовлює їхню наукову та практичну актуальність [1, 2]. Велике значення в педіатрії має прогнозування перебігу кишкових інфекцій, що дає змогу передбачити можливі їх ускладнення [3]. Однак науково-обґрунтованих, високоінформативних і достовірних методів прогнозування кишкових інфекцій у дітей у практичній охороні здоров'я немає.

Відомо, що печінка в людському організмі виконує багато функцій, спрямованих на підтримку його гомеостазу. У цьому зв'язку, очевидно, формування будь-якого патологічного процесу у людини відбувається із залученням структурної організації печінки на фоні змін її кровопостачання. Разом з тим досліджень з вивчення ролі печінки та портальної гемодинаміки у формуванні варіанта перебігу кишкових інфекцій у дітей не проводилось, хоча сучасні інструментальні методи дозволяють це зробити.

Метою даного дослідження було створення прогностичної таблиці варіантів перебігу кишкових інфекцій у дітей раннього віку, заснованої на результатах вивчення структурної організації печінки та стану портальної гемодинаміки хворих.

Матеріал і методи. У 2002–2005 рр. на базі обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова було досліджено 186 дітей віком 1 міс. – 3 роки, хворих на кишкові інфекції, з них на сальмонельоз – 57 (30,2 %); шигельоз – 78 (41,3 %); ешерихіоз – 51 (28,5 %). Серед хворих було 95 (51,1 %) хлопчиків і 91 (48,9 %) дівчина. У 125 дітей спостерігався гострий перебіг хвороби (1-ша група), у 61 – затяжний (2-га група).

Поряд із загальноприйнятими клініко-лабораторними методами, усім хворим у динаміці проводилось ультразвукове дослідження печінки [4]. Вимірювались краніокаудальний розмір (ККР), передньозадній

розмір (ПЗР) і медіолатеральний розмір (МЛР) правої та лівої долей (ПД і ЛД) печінки, товщини хвостатої долі. Досліджувалась ехоструктура печінки, її ехогенність і ступінь візуалізації стінок ворітної вени. Портальна гемодинаміка визначалась за допомогою імпульсно-хвильового доплеру з вимірюванням максимальної (V_{max}), мінімальної (V_{min}), середньої (V_{mean}) швидкості кровотоку, об'ємного кровотоку (Q) та об'ємного кровотоку по відношенню до маси тіла (Q/m), пульсативного індексу (індекс Пурселло, PI), індексу резистентності (індекс Гослінга, IR) у загальнопечінковій артерії (ЗПА), селезінкової артерії (СА), ворітній (ВВ) та селезінкової (СВ) венах. Дослідження та їх обробка проводились в автоматичному режимі ультразвуковим сканером «Сономед 400» (Росія) датчиками 3,5 та 5,0 мГц за загальноприйнятими методиками [5].

Результати та їх обговорення. Відповідно до отриманих даних за методом Вальда-Генкіна було визначено діагностичні коефіцієнти для досліджуваних ехосонаоскопічних і доплерографічних ознак [5]. Результати наведено в табл. 1.

Усі хворі по групах були оцінені за допомогою визначених діагностичних коефіцієнтів. Отримано відповідні варіаційні ряди. У 1-й групі (із гострим перебігом хвороби) варіаційний ряд починався від –53 балів; найвищий бал був +26. У 2-й групі (із затяжним перебігом хвороби) найнижчим був бал –51, найвищим – +26.

Варіаційні ряди були проаналізовані за допомогою методу знаків за В. Генісом [6, 7] та розподілені на відповідні ділянки. У 1-й групі від –53 до +6 балів було 70 хворих – (58,3±4,4) %, від +7 до +18 балів – 50 хворих – (40,0±4,4) % та від +19 до +26 балів – 5 хворих – (4,0±1,8) %. У 2-й групі визначено ділянку від –51 до +6 балів у 9 хворих – (14,8±4,4) %, від +7 до +18 балів у 25 хворих – (41,0±6,3) % та від +19 до +33 балів у 27 хворих – (44,3±6,4) % (табл. 2). Аналіз

Таблиця 1. Частота зустрічальності та діагностичний коефіцієнт (D_k) ехосоноскопічних і доплерографічних ознак у хворих на гострий та затяжний перебіг кишкових інфекцій

Показник	Значення	Частота зустрічальності, %		D_k	
		1-ша група (n=125)	2-га група (n=61)		
Ехогенність паренхіми	Нормальна	62,4	0	0	
	Підвищена	37,6	100	+4	
	Ехоструктура паренхіми	Дрібнозерниста	65,6	19,6	-5
		Середньозерниста	25,8	57,4	+4
	Крупнозерниста	8,6	23,0	+4	
ВВ					
Візуалізація стінок	Норма	40,0	14,8	-4	
	Посилена	60,0	85,2	+2	
V_{mean} , см/с	Норма (12,6±0,2)	12,0	0	0	
	Нижче норми	30,4	50,8	+2	
	Вище норми	57,6	49,2	-1	
Q/m , мл·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	Норма (11,55±0,25)	20,0	29,5	+2	
	Нижче норми	12,0	21,3	+3	
	Вище норми	68,0	49,2	-1	
PI, у.о.	Норма (0,48±0,02)	14,4	1,0	0	
	Нижче норми	58,4	88,5	+2	
	Вище норми	27,2	11,5	-4	
IR, у.о.	Норма (0,38±0,02)	14,4	1,6	0	
	Нижче норми	58,4	91,2	+2	
	Вище норми	27,2	6,5	-6	
СВ					
V_{mean} , см/с	Норма (14,1±0,2)	11,2	1,6	-9	
	Нижче норми	0,0	0,0	0	
	Вище норми	88,8	98,4	0	
Q/m , мл·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	Норма (7,4±0,1)	5,6	0,0	0	
	Нижче норми	7,2	1,6	-7	
	Вище норми	87,2	98,4	+1	
PI, у.о.	Норма (0,41±0,03)	55,2	42,6	-1	
	Нижче норми	0,0	0,0	0	
	Вище норми	44,8	57,4	+1	
IR, у.о.	Норма (0,34±0,02)	55,2	42,6	-1	
	Нижче норми	0,0	0,0	0	
	Вище норми	44,8	57,4	+1	
V_{mean} ПА, см/с	Норма (34,7±0,3)	36,0	37,7	0	
	Нижче норми	36,8	52,5	+2	
	Вище норми	27,2	9,8	-4	
ЗПА					
Q/m , мл·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	Норма (7,20±0,03)	0,8	0,0	0	
	Нижче норми	36,0	49,2	+1	
	Вище норми	63,2	50,8	-1	
PI, у.о.	Норма (1,15±0,02)	48,0	47,5	0	
	Нижче норми	16,8	3,3	-6	
	Вище норми	35,2	49,2	+1	
IR, у.о.	Норма (0,73±0,01)	56,8	47,5	-1	
	Нижче норми	9,6	3,3	-5	
	Вище норми	33,6	49,2	+2	
СА					
V_{mean} , см/с	Норма (39,0±0,3)	32,8	36,1	0	
	Нижче норми	34,4	49,2	+2	
	Вище норми	32,8	14,7	-3	
Q/m , мл·хв ⁻¹ ·кг ⁻¹	Норма (8,24±0,05)	0,0	0,0	0	
	Нижче норми	35,2	49,2	+1	
	Вище норми	64,8	50,8	-1	
PI, у.о.	Норма (0,98±0,02)	43,2	24,6	-3	
	Нижче норми	0,0	0,0	0	
	Вище норми	56,8	75,4	+1	
IR, у.о.	Норма (0,66±0,02)	62,4	50,8	-1	
	Нижче норми	0,0	0,0	0	
	Вище норми	37,6	49,2	+1	
Всього				+39/-64	

Примітка. ВВ – ворітна вена; СВ – селезінкова вена; ПА, ЗПА і СА – печінкова, загальнопечінкова і селезінкова артерії.

Таблиця 2. Діагностичні коефіцієнти при гострому та затяжному перебігу кишкових інфекцій

Група	Діагностичний інтервал	($p \pm S_p$) %	p
1-ша (n=125)	-53÷+6	58,3±4,4	<0,005
	+7÷+18	40,0±4,4	>0,005
	+19÷+26	4,0±1,8	<0,005
2-га (n=61)	-51÷+6	14,8±4,6	<0,005
	+7÷+18	41,0±6,3	>0,005
	+19÷+33	44,3±6,4	<0,005

даних табл. 2 свідчить про високу вірогідну відмінність у частоті зустрічальності хворих з оцінкою в діапазоні балів від -53 до +6 у 1-й групі та від -51 до +6 у 2-й групі ($p < 0,005$) і від +19 до +26 та від +19 до +33 балів відповідно ($p < 0,005$). Натомість вірогідної відмінності у кількості хворих з оцінкою від +7 до +18 балів між групами хворих не відмічено ($p > 0,005$).

Отже, у діагностичному інтервалі від -53 до +6 балів високо ймовірний гострий перебіг захворювання. В інтервалі від +7 до +18 балів прогноз можна охарактеризувати як невизначений, а в інтервалі від +19 до +33 балів наявна висока ймовірність розвитку затяжного перебігу кишкових інфекцій у дітей раннього віку. При аналізі показників у всіх 186 хворих визначено, що при загальному діагностичному балі в інтервалі від -53 до +6 гострий перебіг захворювання спостерігався у 88,6 %, затяжний – у 11,4 % хворих. Натомість при загальному діагностич-

ному балі від +19 до +33 гострий перебіг був лише у 15,6 %, затяжний – у 84,4 % хворих.

Висновки

1. Визначення діагностичних коефіцієнтів методом ультразвукового дослідження дає можливість ще на початку захворювання зробити прогноз подальшого розвитку кишкової інфекції у дітей.

2. Діагностичний інтервал показників від -53 до +6 балів притаманний для гострого перебігу захворювання; від +19 до +33 балів – високою є ймовірність розвитку затяжного перебігу хвороби.

3. Раннє прогнозування перебігу кишкової інфекції у дітей дає можливість оптимізувати лікувальні заходи з метою запобігання несприятливого перебігу.

4. Запропонований метод отримання діагностичної інформації є швидким, безболісним і неінвазивним, що є дуже важливим у педіатричній практиці.

Література

1. Андрейчин М.А., Івахів О.Л. Бактеріальні діареї. К.: Здоров'я, 1998. 412 с.
2. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение. М.: Медицина, 2001. 304 с.
3. Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Захаренко С.М. Клиника, диагностика и лечение актуальных кишечных инфекций. СПб.: ИКФ «Фоллиант», 1999. 192 с.
4. Пыков М.И., Ватолин К.В. Детская ультразвуковая диагностика. М.: Видар, 2001. 680 с.
5. Юнкеров В.И., Григорьев И.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВмедА, 2002. 266 с.
6. Генес В.С., Сокол Т.В., Шмутер Л.М. Определение границ норм и характеристических интервалов величин количественных показателей при патологии. Лаб. дело 1986; 6: 374–378.
7. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов. Л., Медицина, 1970. 320 с.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

К.Е. Столяров

Приведена прогностическая таблица, основанная на результатах изучения структурной организации печени и состояния портальной гемодинамики детей, больных кишечными инфекциями бактериальной природы. Опираясь на данные таблицы, уже на ранних этапах манифестации патологического процесса можно с высокой степенью достоверности прогнозировать вариант течения болезни.

Ключевые слова: дети, кишечные инфекции, прогнозирование течения.

PROGNOSIS OF COURSE OF INTESTINAL INFECTIONS AT CHILDREN

K.Ye. Stoliarov

The method of ultrasonic investigation of portal bloodstream was used for forecasting course of disease at children of early age with acute intestinal infections. The diagnostic factors allowing in the beginning of disease to predict and to warn failure illness are determined.

Key words: children, intestinal infections, prediction of course of the disease.

Поступила 29.03.06

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕССА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

С.В. Водяницкая

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Исучены различные варианты тяжелого респираторного дистресса у 68 недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде на основании оценки клинико-морфологических и биохимических изменений в ЦНС. Разработаны клинико-инструментальные и биохимические критерии и алгоритм дифференциальной диагностики различных вариантов респираторного дистресса.

Ключевые слова: недоношенные дети, дыхательные нарушения, нейронспецифическая енолаза.

Благодаря стремительному развитию и значительным достижениям современной неонатологии и перинатологии, в последние годы в Украине наблюдается позитивная тенденция снижения уровня ранней неонатальной смертности [1, 2]. Наряду с этим возрастает количество преждевременных родов. А ведь именно дети с низкой и экстремально низкой массой тела имеют наибольший удельный вес в структуре летальности и инвалидности. В структуре заболеваемости новорожденных около 50 % составляет внутриматочная гипоксия и асфиксия в родах, дыхательная недостаточность, обусловленная респираторным дистрессом [2].

Ввиду того, что к развитию респираторного дистресса у недоношенных могут приводить различные факторы, ранняя диагностика основной причины развития тяжелых респираторных нарушений у недоношенных детей затруднена. В связи с этим актуальным является поиск биохимических критериев адаптационных резервов у новорожденных с данной патологией.

На сегодняшний день унифицирован подход к ранней диагностике поражения ЦНС. В работах отечественных и зарубежных ученых, наряду с методами нейровизуализации и электрофизиологического обследования, приводятся данные о высокой диагностической значимости нейроспецифических белков как ранних маркеров повреждения нервной ткани [3, 4].

Целью настоящего исследования явилось совершенствование диагностики различных вариантов тяжелого респираторного дистресса на основании оценки клинико-морфологических и биохимических изменений в ЦНС у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Материал и методы. Обследовано 68 недоношенных новорожденных со сроком гес-

тации 32–37 недель с тяжелыми респираторными нарушениями, поступивших в отделение интенсивной терапии в течение 24 часов жизни. Причиной перевода новорожденных являлась нарастающая дыхательная недостаточность. Обследуемые были разделены на три группы: 1-я – 11 (16,2 %) новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) без признаков гипоксического поражения ЦНС; 2-я – 38 (55,9 %) новорожденных с РДС в сочетании с поражением ЦНС в результате ante- и интранатальной гипоксии, 3-я – 19 (27,9 %) новорожденных с респираторным дистрессом взрослых вследствие травматического поражения ЦНС.

Для выяснения неблагоприятного воздействия факторов на плод в течение беременности и родов проанализирован соматический и акушерский анамнез матерей, учтена патология беременности и родов. Следует отметить, что более благоприятным для развития плода был соматический фон у матерей новорожденных 1-й группы. Среди соматических состояний матерей новорожденных 2-й и 3-й групп высокий удельный вес занимали гипертоническая болезнь, эндокринная патология, хронические экстрагенитальные заболевания, курение. Анализ гинекологического анамнеза матерей выявил высокую частоту встречаемости медицинских абортов, эрозии шейки матки, бесплодия, без особых отличий в сравниваемых группах детей. Признаки фетоплацентарной недостаточности имели место у 54 (79,4 %), угроза прерывания беременности – у 60 (88,2 %), гестоз второй половины – у 42 (61,8 %), анемия во время беременности – у 12 (17,6 %), преэклампсия – у 17 (25 %), аномальное расположение плаценты – у 11 (16,2 %) женщин, дети которых составили в основном 2-ю и 3-ю группы. Роды были патологическими во всех случаях новорожден-

ных 3-й группы: акушерские щипцы были наложены 15,8 %, стремительные роды были у 36,8 %, затрудненное выведение плечиков – у 21,1 %, пособие по Кристеллеру применено у 5,3 %, роды на дому без оказания медицинской помощи произошли у 5,3 %, родились в тазовом предлежании 4,4 % детей данной группы. В 36 (52,9 %) случаях дети родились с синдромом асфиксии тяжелой степени. У 21 (30,9 %) новорожденного внутриутробная гипоксия плода и асфиксия новорожденного являлись сопутствующим респираторной патологией состоянием.

Диагностика степени и характера перенесенной гипоксии плода и асфиксии новорожденного, помимо пренатальной диагностики, включала оценку новорожденных по шкале Апгар, мониторинг газов крови. Для комплексной оценки состояния нервной системы у обследованных новорожденных была дана общая характеристика деятельности ЦНС с выделением ведущего неврологического синдрома и определением тяжести поражения ЦНС. С целью диагностики характера и степени внутрочерепных повреждений и тактики терапии использовались ликворологические данные, нейросонография и компьютерная томография. Рентгенологические исследования органов грудной клетки выполнены у больных детей в возрасте от 8 до 16 часов жизни и в динамике неонатального периода. Люмбальная пункция проведена строго по клиническим показаниям. Уровень нейронспецифической енолазы (НСЕ) в крови и ликворе определялся иммуноферментным методом с помощью набора реактивов фирмы Сапаг (Канада) на 1–3-и и 5–7-е сутки жизни новорожденных. С учетом полученных результатов рассчитан коэффициент соотношения НСЕ кровь/ликвор на протяжении раннего неонатального периода. Количественные показатели подвергнуты стандартному анализу с расчетом различий по критерию Стьюдента и соответствующему ему уровню достоверности. Величина информативного признака изучена с помощью информационной меры Кульбака [5].

Результаты и их обсуждение. При нейросонографическом исследовании признаки отека мозга различной степени тяжести, перивентрикулярных зон отмечены у 100 % обследованных новорожденных; признаки вертебробазиллярной ишемии со сниженной сосудистой пульсацией имели место у 100 % детей 3-й группы, что составило 27,9 % от общего количества обследованных. Среди детей 2-й и 3-й групп в 31 (45,6 %) случае имело место сочетание признаков отека мозга с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) 1–2 степени, у 15 (22,1 %) новорож-

денных – с ВЖК 3–4 степени, у 11 (16,2 %) – верифицированы субарахноидальные кровоизлияния. Отличительной особенностью новорожденных 3-й группы по сравнению с детьми 2-й группы явилась латеризация ВЖК.

Рентгенологически у 63,2 % новорожденных 3-й группы подтверждены натальные повреждения позвоночника в виде подвывихов: в сегменте C_1-C_2 (47,4 %), в сегменте C_3-C_4 (10,2 %) и в сегменте C_5-C_6 (5,3 %). У 36,8 % детей 3-й группы имели место косвенные признаки спинальной родовой травмы.

При анализе клинической картины дыхательной недостаточности обращало на себя внимание то, что в первые часы жизни у новорожденных 1-й группы имел место гипервентиляционный синдром, или форсированное учащенное дыхание при нормальной сатурации. К концу 12–22-го часа жизни у 57 (83,8 %) детей данной группы возникали показания к искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У 89,5 % новорожденных 3-й группы появление признаков дыхательной недостаточности отмечено на 12–18-й час жизни. У 100 % новорожденных 1-й и 63,6 % – 2-й группы отмечено появление признаков дыхательной недостаточности в первые 6 часов жизни. У большинства новорожденных 3-й группы удалось добиться адекватной оксигенации только при использовании ИВЛ с параметрами гипервентиляции.

Данные рентгенологических исследований подтверждают наличие патологических изменений на рентгенограммах грудной клетки у 100 % новорожденных. У 63,6 % детей 1-й группы преобладали признаки болезни гиалиновых мембран (БГМ) на различных стадиях изменений. Кроме того, у 18,2 % детей данной группы выявлены первичные ателектазы, у 18,2 % – интерстициальная форма отечно-геморрагического синдрома. У обследованных 2-й группы БГМ отмечена в 65,8 % случаев, первичные ателектазы и отечно-геморрагический синдром – в 15,8 и 18,4 % соответственно. В отличие от новорожденных 1-й и 2-й групп среди детей 3-й группы преобладали отечно-геморрагический синдром и синдром гиалиновых мембран – у 47,4 и у 31,6 % детей соответственно, рассеянные ателектазы выявлены у 21,2 % новорожденных.

Результаты исследования НСЕ в крови и ликворе, а также коэффициент их соотношения на 1–3-и и 5–7-е сутки жизни приведены в таблице.

Данные, представленные в таблице, указывают на достоверное различие ($p < 0,05$) между показателями НСЕ в крови и ликворе, а также коэффициентами их соотношения в

Содержание нейроспецифической енолазы (НСЕ) в крови и ликворе, коэффициент соотношения НСЕ кровь/ликвор у недоношенных новорожденных с различными вариантами респираторного дистресса

Содержание НСЕ	Группа		
	1-я (n=11)	2-я (n=38)	3-я (n=19)
<i>1-3-и сутки</i>			
В крови	17,30±0,84	40,30±1,11*	45,90±1,24 [#]
В ликворе, нг/л	40,20±1,10	108,80±1,54*	131,10±1,05 [#]
Кровь/ликвор, усл. ед.	0,43±0,02	0,37±0,01*	0,35±0,01 [#]
<i>5-7-е сутки</i>			
В крови	16,60±0,82	41,60±1,19*	31,10±1,01 [#]
В ликворе, нг/л	31,40±1,21	94,60±1,81*	64,70±1,48 [#]
Кровь/ликвор, усл. ед.	0,530±0,054	0,44±0,01*	0,48±0,01 [#]

Примечание. p<0,05; * между 2-й и 1-й группами; [#] между 3-й и 1-й.

исследуемых группах. При разработке диагностических критериев (ДК) информативными оказались как средние показатели НСЕ в крови и ликворе, так и коэффициент их соотношения. На основании полученных результатов был разработан обобщенный алгоритм дифференциальной диагностики указанной патологии, включивший все изученные признаки, имеющие умеренную и высокую информативность.

Алгоритм дифференциальной диагностики рассматриваемых заболеваний осуществляется следующим образом. В начале необходимо дифференцировать РДС без гипоксического повреждения и с травматическим повреждением ЦНС. Если сумма ДК≥13,0 со знаком плюс, диагностируют РДС без гипоксического повреждения ЦНС и диагностический процесс заканчивается. Если сумма ДК≤13,0 с любым знаком (диагноз неопределенный), производят дифференцирование РД травматического и гипоксического повреждения ЦНС. При достижении суммы ДК≥-13,0 со знаком минус диагностируют РДС,

вызванный гипоксическим повреждением ЦНС, и диагностический процесс заканчивается. Если сумма ДК не достигает диагностического порога, диагноз неопределенный.

Выводы

1. Изучены разные варианты тяжелого респираторного дистресса у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. Оценены показатели уровня нейроспецифической енолазы в крови и ликворе, а также коэффициент их соотношения, позволяющие дифференцировать заболевания с надежностью более 95 %.

2. На основании клинических, инструментальных и биохимических исследований разработан алгоритм дифференциальной диагностики различных вариантов респираторного дистресс-синдрома, который обобщает все изученные признаки, имеющие умеренную и высокую информативность, что дает возможность практическому врачу четко установить диагноз и наметить план необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Литература

1. Орда О.М., Мойсєєнко Р.О. Охорона здоров'я дітей в Україні на етапі реформування галузі: Матер. 11-го з'їзду педіатрів України. К., 2004: 20-21.
2. Антипкін Ю.Г. Наукові та практичні питання дитячої пульмонології. Там само: 93.
3. Эйнштейн Э.Р. Белки мозга и СМЖ в норме и патологии. М.: Мир, 1998. 280 с.
4. Актуальные проблемы неонатологии. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004: 384-404.
5. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов. М.: Медицина, 1987. 294 с.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕСУ В НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

С.В. Водяницька

Вивчено різні варіанти тяжкого респіраторного дистресу у 68 недоношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді на підставі оцінки клініко-морфологічних і біохімічних змін у ЦНС. Розроблено клініко-інструментальні і біохімічні критерії та алгоритм диференціальної діагностики різних варіантів респіраторного дистресу.

Ключові слова: недоношені діти, респіраторні порушення, нейронспецифічна енолаза.

DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC OF DIFFERENT VARIANTS OF RESPIRATORY DISTRESS AT PREMATURE NEWBORNS***S.V. Vodyanitskaya***

The different variants of heavy respiratory distress at 68 preterm newborns in early neonatal period on the basis of analysis of clinical-morphological and biochemical changes in CNS were studied. Working out of clinical-instrumental and biochemical criteria and algorithm of differential diagnostics of different variants of respiratory distress was the result of carried out researches.

Key words: *premature newborns, respiratory disorders, neuronspecific enolasa.*

Поступила 14.04.06

ГЕНЕТИКА

ИНТЕЛЛЕКТ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ. ГЕНЕТИКО-ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (ОБЗОР)

*О.В. Филиппова, Л.А. Атраментова**

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков
Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Проблема интеллекта и факторов, влияющих на него, является одной из наиболее изучаемых в мире. Академический интеллект является важным прогностическим фактором качества жизни отдельного индивида и популяции в целом. Мировые популяции отличаются по уровню академического интеллекта, а его наследуемость составляет около 50 %. Незнание интеллектуального уровня Украины делает актуальным анализ интеллекта с популяционной точки зрения.

Ключевые слова: интеллект, популяция, наследуемость, Украина.

Одним из первых поведенческих признаков человека, который заинтересовал исследователей, был интеллект. Еще в XIX в. английский ученый Гальтон поставил вопрос о наследовании таланта. Он изучил сотни родословных известных людей и отметил, что среди их родственников процент выдающихся лиц был выше, чем у остального населения, и с убыванием степени родства доля одаренных родственников снижается. Эти признаки изучает психологическая генетика – научное направление, которое уже полстолетия динамично развивается на Западе. Признано, что определенные аспекты генетики поведения важны для работы врачей, педагогов, социальных работников. Психологическая генетика раньше у нас не развивалась, и сегодня можно ответить на вопрос, почему так происходило. Дело в том, что согласно идеологии, господствовавшей в стране, считалось, что сущность человека социальна, следовательно, собственно человеческие качества по наследству передаваться не могут. В условиях всеобщего контроля генетикам позволено было изучать телесные признаки – морфологические особенности, группы крови, болезни. Касаться же личностных характеристик, которые формируются в процессе воспитания, не рекомендовалось. Здесь, учили идеологи, действуют совсем иные законы – законы социального наследования. Отсюда следовало, что человеческое поведение не имеет генетической основы [1]. В настоящее время вопрос о том, оказывает

ли влияние наследственность человека на его интеллект, принципиально решен.

Поведенческие признаки в большей степени модифицируются условиями внешней среды, чем признаки морфологические. В этом трудность применения к ним генетического анализа и неочевидность того, что они наследуются. В рамках психологической генетики рассматриваются такие вопросы: если признак наследственный, можно ли его изменить; необходимо ли при разработке образовательных программ учитывать наследственные особенности ребенка; необходимо ли учитывать наследственность человека при профориентации; как память, уровень интеллекта, способ реагирования на различные ситуации зависят от генотипа и как – от условий, в которых рос и развивался индивид.

Проблема интеллекта в настоящее время очень актуальна, однако, к сожалению, часто генетические выводы относительно этой важной характеристики делают люди, весьма далекие от генетики. Слово «интеллект» в переводе с греческого означает «понимать», однако в понятие интеллекта вкладывается нечто гораздо большее. В 1958 г. Д. Векслер предложил называть этим термином общую способность целенаправленно действовать, рационально мыслить и эффективно взаимодействовать с окружающей средой [2, 3].

Ученые не перестают задавать вопрос, является ли интеллект некоторой общей характеристикой, влияющей на все стороны поведения, или же существуют различные

виды интеллекта, каждый из которых отвечает за специфический аспект поведения [2]. В 1983 г. Г. Гарднер предложил теорию множественного интеллекта. Согласно этой теории, эволюционно в мозге возникли отдельные системы, отвечающие за разные виды адаптивных способностей, которые он назвал разными видами интеллекта. Согласно классификации Гарднера, их семь и они неодинаково развиты у разных людей. Это лингвистический, логико-математический, пространственный, музыкальный, телесно-кинестетический, внутрииндивидуальный и межиндивидуальный интеллект. В основе разных видов интеллекта лежат определенные структуры мозга и нервные пути, при их нарушении страдают соответствующие стороны интеллекта [2].

Некоторые виды интеллекта можно оценить с помощью традиционных тестов. К таким видам интеллекта относятся лингвистический, логико-математический и пространственный. Лингвистический интеллект проявляется способностью к общению посредством речи. Человек с высоким лингвистическим интеллектом легко понимает тексты, пишет сочинения, делает доклады. Высокий лингвистический интеллект встречается не только у людей с нормальным генотипом, но и при некоторых наследственных заболеваниях, например, при синдроме Вильямса [4]. При высоком логико-математическом интеллекте развиты аналитические способности, его обладатели любят решать математические задачи. Человек с высоким уровнем пространственного интеллекта хорошо воспринимает и упорядочивает объекты в пространстве. Такой интеллект сильно развит у архитекторов, чертежников, плотников и слабо – у лиц с наследственным синдромом Мартина-Белла [5].

Не все виды интеллекта можно оценить количественно с помощью общезначимых тестов IQ. Это музыкальный, телесно-кинестетический, внутриличностный и межличностный интеллект. Музыкальный интеллект проявляется в способности к анализу, составлению и исполнению музыки. Человек с развитым телесно-кинестетическим интеллектом легко движется, танцует, успешен в спорте, легко может работать на сложном оборудовании, водить автомобиль. Человек с высоким внутриличностным интеллектом способен оценить свой внутренний мир, объяснить свои мотивации, быстро найти выход из депрессии и хорошо противостоять стрессам. Лица с высоким межличностным интеллектом уверенно чувствуют себя при межличностных контактах, понимают потребности других людей, могут предсказать

их поведение. Этот интеллект необходим бизнесменам, дипломатам, так как он определяет успех коммерции, переговоров [2], и сохранен при некоторых наследственных болезнях, в частности при синдроме Вильямса [6].

Человек может преуспевать в деятельности, которая требует одного из гарднеровских видов интеллекта, и в то же время быть посредственным в делах, в которых требуются другие виды интеллекта. Так называемый тип «человека Возрождения», имеющего высокий интеллект сразу в нескольких видах, встречается редко. Существование противоположного типа людей – аутистических мудрецов – подтверждает теорию Гарднера. У таких людей сильно выражены отдельные способности и почти не развиты другие, они могут отлично рисовать, но абсолютно не способны читать, могут перемножать в уме огромные числа, но не могут правильно сделать ни одного танцевального движения. Связи между разными видами способностей не найдено [7]. Неравные профили специфических тестов IQ часто встречаются у людей, одаренных в музыке или рисовании [8]. Эти факты не согласуются с теорией g-фактора общего интеллекта, а свидетельствуют о наличии дискретных типов интеллекта.

В соответствии с теорией множественного интеллекта успех человека в жизни зависит от степени, в которой развиты те виды интеллекта, которые адаптивны в данной культуре и в конкретной сфере деятельности. Так, успех большинства людей в индустриально развитых популяциях в большей степени зависит от лингвистического, а не музыкального интеллекта. Успех человека в обществе охотников и собирателей преимущественно зависит от пространственного и телесно-кинестетического интеллекта. Пользуясь генетической терминологией, можно сказать, что интеллект полиморфен. Большинство исследований проведены по академическому интеллекту, измеряемому в баллах IQ, о котором речь пойдет далее.

При высоком уровне интеллекта популяция более гармонична, эффективна, едина и организована. Уровень IQ положительно коррелирует с карьерным ростом [9], достижениями в учебе [10]. Высокоинтеллектуальные индивиды более законопослушны [11], у них более высокие социоэкономический статус и доходы [12], что подтверждено исследованиями пар сиблингов с разным уровнем IQ из обеспеченных семей. Несмотря на то, что родители могли обеспечить их равными возможностями, исследования показали, что в среднем жизнь сиблингов сложилась по-разному: доходы сиблингов с высоким IQ в парах были примерно вдвое больше, а вероятность получе-

ния высшего образования почти в 30 раз больше, чем для сибса с низким IQ [13]. Высокоинтеллектуальные люди отличаются более высокими познавательными способностями [12], у них больше выражен альтруизм [14], сильнее развиты творческие способности [15], их нередко отличает гениальность [15], их интересы более глубоки и разнообразны [15], продолжительность жизни дольше и состояние здоровья лучше [15–17].

Считается, что благосостояние страны в первую очередь определяется уровнем интеллекта населения, а затем уже типом экономического развития и специфическими условиями, например, наличием стратегических ресурсов (нефти, золота). Между уровнем IQ и величиной национального продукта на душу населения выявлена положительная связь ($r = 0,71$) [18]. Хотя эта связь может быть иной: высокое материальное благополучие позволяет развивать интеллект.

Имеются наблюдения, что у людей с очень высоким IQ часто развиваются психопатология, тревожность, потеря интереса к жизни, социальная неприспособленность [19]. Низкий интеллектуальный уровень населения связан с преступностью, безработицей, высоким процентом внебрачных детей и разводами [11]. В данном случае сложно моделировать причинно-следственные связи, однако в ряде случаев показано влияние интеллекта на благополучие социальной жизни. Так, при исследовании пар сибсов обеспеченных родителей установлено, что при высоком IQ рождение ребенка вне брака почти в пять раз менее вероятно, чем при низком IQ [13].

Существует несколько моделей наследования интеллекта. Большинство ученых разделяют гипотезу о полигенности интеллекта, так как варьирование интеллекта в общем подчиняется нормальному распределению. Роль генов в определении IQ подтверждается теми фактами, что корреляция по IQ у монозиготных близнецов выше (0,86), чем у дизиготных (0,60), у сибсов выше (0,47), чем у полусибсов (0,31), а у полусибсов выше, чем у двоюродных сибсов (0,15). Величина IQ слабо меняется в течение жизни, что может указывать на низкую норму реакции признака [20]. Существенное снижение интеллекта обычно связано с генной или хромосомной мутацией, но не ясна причина отличий в интеллекте между лицами с нормальными генотипами. Внутригрупповое разнообразие людей по интеллекту на 50–80 % зависит от генетических факторов и на 20–50 % обусловлено негенетическими причинами – особенностями воспитания, социального положения и др. Более поздние

исследования при использовании метаанализа, позволяющего обобщить результаты многих исследований, показали, что наследуемость IQ составляет около 50 % [21].

Если интеллект находится под генетическим контролем, то на его проявления должны оказывать влияние генетические процессы, такие как инбридинг, гибридизация, отбор. Многочисленные исследования пока не дали четкого ответа на вопрос о том, насколько инбридинг и аутбридинг влияют на величину IQ. В ряде исследований прослежено снижение IQ у детей по сравнению с родителями, если последние состоят в кровнородственных браках. И наоборот, у детей от аутбредных или отдаленных по происхождению родителей браков, например межрасовых, IQ выше, чем у детей от внутривидовых браков [20].

Исследованиями интеллекта занимаются специалисты различных областей биологии. По данному вопросу накоплен обширный фактический материал. У людей с нарушением целостности миелиновых оболочек аксонов, а следовательно, и скорости передачи сигналов IQ уменьшено [22]. IQ положительно коррелирует с объемом серого вещества мозга, длиной дендритов, сложностью конфигурации волн на энцефалограмме после подачи раздражения и отрицательно – с потреблением глюкозы корой больших полушарий [23]. В экспериментах на животных установлено, что масса коры и количество синапсов увеличиваются в обогащенной среде. Данные исследования указывают на динамику мозга при влиянии стимулирующих факторов [24]. У детей этими факторами являются школа [25], социоэкономический статус родителей, их забота [26], у взрослых – профессия человека. Уровень интеллекта влияет на профессиональный уровень, и наоборот, профессия влияет на интеллект (сложные профессии сильнее развивают интеллект).

На интеллект оказывают влияние факторы эмбриогенеза. Показано негативное влияние алкоголя, недостатка питательных веществ [27], значительной недоношенности новорожденных [28]. В современном обществе, где роль медицины велика, а роль естественного отбора мала, выхаживание недоношенных детей может быть фактором, снижающим уровень интеллекта. К факторам, повышающим IQ, относится включение в рацион витаминов, если имеется их дефицит в организме [29].

Известно, что признаки, подверженные сильному давлению естественного отбора, имеют низкий коэффициент наследуемости. Это положение теоретически обосновано

Д. Фальконером [30] и подтверждено исследованиями на многих видах животных [31]. Из этого следует, что если показатель IQ имеет высокую наследуемость, то его адаптивность должна быть невысокой и интеллект человека не должен был играть особой роли в эволюции. Однако положительная связь низкого коэффициента наследуемости с адаптивностью признака поддерживается только тогда, когда факторы окружающей среды не меняются в течение большого числа поколений, чего не было в истории существования человека как отдельного вида. В индустриальных странах люди с более высоким IQ оставляют меньше потомков [11]. Если бы такая тенденция существовала на протяжении всей эволюции человека, то можно было бы предположить, что более высокая выживаемость людей с высоким интеллектом нейтрализовалась бы наличием большего числа детей у людей с низким интеллектом. Однако меньше семьи людей с высоким IQ стали сравнительно недавним феноменом из-за большей осведомленности в области контрацепции и предпочтения более интеллектуальными женщинами карьеры перед рождением детей.

Генетики заняты поиском генов, которые одновременно могут влиять как на интеллект, так и на другие признаки. В митохондриальном геноме обнаружен ген, отрицательно влияющий на интеллект человека [32], но в то же время повышающий максимальное потребление кислорода [33]. Мозг людей с более высокими значениями IQ потребляет меньше энергии, чем мозг людей с более низкими значениями IQ [34]. Чем выше скорость, с которой клетка использует кислород, тем короче ее продолжительность жизни. У лиц с митохондриальными мутациями, повышающими IQ, но понижающими потребление кислорода, продолжительность жизни должна быть больше [35].

Использование тестов на интеллект сопряжено с рядом проблем. Корректное применение теста требует, чтобы тестирующий был знаком с системой ценностей группы, к которой принадлежит тестируемый. Различия в жизненном опыте, связанном с национальной или расовой принадлежностью, также могут отразиться на результатах тестирования. Существуют значительные межпопуляционные различия по интеллекту. Самые высокие значения IQ встречаются в азиатских популяциях северо-востока Азии (IQ = 104), а самые низкие – в популяциях Африки (IQ = 70). Отмечены также более высокие значения IQ у евреев ашкенази по сравнению с нееврейским населением, среди которого они живут, и более низкий средний

IQ у негритянского населения Америки по сравнению с белым населением. Последний факт породил многочисленные дискуссии, которые вышли за рамки чисто научного обсуждения и захватили широкие слои общественности. На результаты тестов IQ могут оказывать влияние социальные, исторические и психологические факторы [20].

В популяциях бывшего СССР при диагностике познавательных способностей обычно изучали внимание, память, логические способности. Применять тесты IQ избегали по идеологическим соображениям. По этой причине для популяций бывшего СССР отсутствуют базы данных, а это делает невозможным проследить динамику интеллекта и проводить сравнительный анализ. Тесты IQ отечественные ученые начали использовать в конце 1990-х гг., но в основном применяли их для решения частных психолого-педагогических задач и на нерепрезентативных выборках (больные дети, лица в местах лишения свободы и др.) [36, 37]. Между тем проводились исследования, в которых делались попытки оценить интеллектуальное развитие людей с популяционно-генетической точки зрения. В 70–90-х гг. XX ст. были организованы экспедиции в малочисленные северные популяции и сделан вывод об «интеллектуальном вырождении» этих народов [38] в связи с особенностью их популяционной структуры, отрицательно влияющей на интеллект. Такой вывод, по-видимому, был удобен, поскольку отвлекал от других причин: алкоголизации населения и разрушения привычной среды обитания.

Украина – самостоятельное государство с собственной историей, этнически уникальным населением. Изучение интеллектуальных характеристик украинских популяций наталкивается на ряд сложностей [39]. Одна из них – отсутствие традиций подобного рода исследований, хотя эти исследования очень актуальны для современной Украины. Известно, что генетическая обусловленность интеллекта может проявлять себя на популяционном уровне при таких явлениях, как миграция, изменение брачной структуры и т. д. Например, эффект «утечки мозгов», характерный для Украины и других постсоветских государств, дает основание полагать, что социально-демографические процессы затрагивают и популяционно-генетические. В данном случае актуальным становится вопрос о выезде из Украины одаренной молодежи, выпускников вузов, этнических меньшинств [40], ученых, особенно докторов и кандидатов наук [41], притоке иностранных граждан для обучения и бизнеса, часть которых обзаводится в СНГ детьми и «разбав-

ляет» популяцию своими генами [42]. Так, по данным о миграции ученых и выпускников ВУЗов из стран СНГ, в 80-х гг. около половины прибывших в США остались там на постоянное жительство [43]. Недавние исследования показали, что менее 25 % российских студентов, обучающихся за рубежом, желают вернуться на родину [44].

Западные ученые осуществили попытку оценить интеллектуальный уровень населения бывшего СССР и сделать прогноз его влияния на будущее страны. Они отметили высокий уровень интеллектуального развития населения, что дает надежду улучшить социально-экономическое положение в стране [18]. Прогноз западных ученых оптимистичен. Однако имеется ряд причин, которые убавляют оптимизм. Это, прежде всего, неблагоприятная экологическая обстановка, в которой происходит как эмбриональное, так и постэмбриональное развитие. Сни-

жает интеллектуальный потенциал старение населения на фоне низкой рождаемости. В таком населении повышается частота болезней, которые прямо или косвенно влияют на интеллект (болезни Альцгеймера, Паркинсона и др.).

Развитие молекулярной генетики сказало и на исследованиях по генетике поведения. Генетики мира ведут интенсивный поиск генетических маркеров интеллекта, эту работу можно обозначить как инвентаризацию генов. В Украине же пока остается актуальной фенотипическая инвентаризация. Только после генетико-популяционных исследований станет возможным поиск генетических маркеров интеллекта конкретного населения. Таким образом, культурно-ценностное своеобразие и популяционно-генетическая неизученность украинского населения по когнитивным признакам диктуют актуальность его всестороннего исследования.

Литература

1. Weiss V. It could be Neo-Lysenkoism, if there was over a break in continuity! *Mankind Quarterly* 1991; 31: 231–253.
2. Sdorow L.H. *Psychology*. McGraw-Hill, 1998. 670 p.
3. Kandel E., Mednick S.A., Kirkegaard-Sorensen L. et al. IQ as a protective factor for subjects at high risk for antisocial behavior. *J. Consulting and Clinical Psychology* 1988; 56: 224–226.
4. Pinker S. *Words and rules*. London: Weidenfeld & Nicolson, 1999.
5. Cornish K.M., Munir F., Cross G. Differential impact of the FMR-1 full mutation on memory and attention functioning: a neuropsychological perspective. *J. Cognitive Neuroscience* 2001; 13: 144–151.
6. Semel E., Rosner S.R. *Understanding Williams syndrome: Behavioral patterns and interventions*. Lawrence Erlbaum Associates, Publishers: Mahwah, New Jersey, 2003.
7. Winner E. Giftedness: Current Theory and Research. *Current Directions in Psychological Science* 2000; 9, 5: 153–156.
8. Simonton D.K. Talent and its development: An emergenic and epigenetic model. *Psychological Review* 1999; 106: 435–457.
9. Jensen A.R. *The g Factor. The Science of Mental Ability*. Praeger Publishers, 1998.
10. Jensen A.R. Spearman's g and the problem of educational equality. *Oxford Review of Education* 1991; 17: 169–187.
11. Herrnstein R.J., Murray C. *The bell curve: Intelligence and class structure in American life*. N.Y.: The Free Press, 1994.
12. Jensen A.R. *The g Factor. The Science of Mental Ability*. Praeger Publishers, 1998.
13. Murray C. IQ will put you in your place. *Sunday Times*, UK, 1978; May 25.
14. Rushton J.P. *Race, Evolution and Behavior, a Life History Perspective*. Transaction Publishers, 1997.
15. Brand C. The importance of general intelligence: Modgil & C. Modgil (Eds.), Arthur Jensen: Consensus and Controversy. N.Y.: Falmer, 1987: 251–265.
16. Snowdon D.A., Ostwald S.K., Kane R.L. Education, survival, and independence in elderly Catholic sisters, 1936–1988. *Am. J. Epidemiology* 1989; 130: 999–1012.
17. Snowdon D.A., Kemper S.J., Mortimer J.A. et al. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life: Findings From the Nun Study. *JAMA* 1996; 275: 528–532.
18. Lynn R., Vanhanen T. *IQ and the wealth of Nations*. Westport, CT: Praeger, 2002. 256 p.
19. Lykken D. *Genetics of Genius. Genius and the Mind: Studies of Creativity and Temperament in the Historical Record*. Oxford University Press, 1998.
20. Kaufman A.S. Genetics of Childhood Disorders: II. Genetics and Intelligence. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 1999; 38, 4: 487–488.
21. Plomin R. Genetics, genes, genomics and g. *Molecular psychiatry* 2003; 8, 1: 1–5.
22. Miller E.M. Intelligence and brain myelination: A hypothesis: *Personality and Individual Differences* 1994; 17: 803–833.
23. Айзенк Г. Супертесты IQ. М.: ЭКСМО-Пресс, 2002. 208 с.
24. Rosenzweig M.R., Bennett E.L., Diamond M.C. Brain changes in response to experience: Readings from Scientific American: the nature and nurture of behavior. *Developmental psychobiology*. San Francisco: W.H. Freeman and Company, 1973: 117–124.

25. *Tzuriel D.* A novel dynamic assessment approach for young children: major dimensions and current research. *Educational and Child Psychology* 1997; 14, 4: 83–108.
26. *Petrill S.A., Deater-Deckard K.* Task orientation, parental warmth and SES account for a significant proportion of the shared environmental variance in general cognitive ability in early childhood: evidence from a twin study. *Developmental Science* 2004; 7, Issue 1: 25.
27. *Lewis R.* Life. Wm. C. Brown Publishers, 1995. 884 p.
28. *Caputo D.V., Mandell W.* Consequences of low birth weight. *Developmental Psychology* 1970; 3: 363–383.
29. *Benton D., Roberts G.* Effect of vitamin and mineral supplementation on intelligence of a sample of schoolchildren. *Lancet* 1988; 1: 140–143.
30. *Falconer D.S.* Introduction to Quantitative Genetics. N. Y.: John Wiley & Sons, 1989.
31. *Mousseau T.A., Roff D.A.* Natural selection and the heritability of fitness components. *Heredity* 1987; 58: 181–197.
32. *Skuder P., Plomin R., McClearn G. et al.* A polymorphism in mitochondrial DNA associated with IQ? *Intelligence* 1995; 21: 1–12.
33. *Dionne F.T., Turcotte L., Thibault M. et al.* Mitochondrial DNA sequence polymorphism, V O_{2max}, and response to endurance training. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 1993; 25: 766–774.
34. *Larson G.E., Haier R.J., LaCasse L., Hazen K.* Evaluation of a «mental effort» hypothesis for correlations between cortical metabolism and intelligence. *Intelligence* 1995; 21: 267–278.
35. *Joseph J.A.* The putative role of free radicals in the loss of neuronal functioning in senescence. *Integrative Physiological and Behavioral Science* 1992; 27: 216–227.
36. *Гриценко С.В.* Дифференцированность когнитивных структур и ее связь с умственным развитием и свойствами нервной системы. Актуальные вопросы обучения и воспитания детей и молодежи: Матер. науч.-практ. конф. М.: Университет РАО, 1996: 27–29.
37. Дети с задержкой психического развития. Под ред. Т.А. Власовой, В.И. Лубовского, Н.А. Цыпиной. М.: Педагогика, 1984. 256 с.
38. *Гумилев Л.Н.* Этногенез и биосфера Земли. Л., 1989: 320.
39. *Филипцова О.В., Чикиткина О.М., Тимчук Н.Ф.* Некоторые аспекты изучения мотивации достижения в украинских популяциях. Биоэтика – путь к мировым стандартам: Тези доповідей 2-го міжнар. симпозіума, 4–7 жовтня 2005 р., м. Харків. Харків, 2005: 85–86.
40. *Хомра О.* Міграція національних меншин в Україні в 1989–1994 рр.: динаміка, структура, територіальні відмінності. Демографічні дослідження 1997; 19: 74–94.
41. *Евтушенко А.* Сладок ли кисель за тремя морями. Зеркало недели 1997; 17, 25 апр.
42. *Романова Н.* Госпожа Конкуренция и ее дети. Сов. Белоруссия 2001; 239, 22 авг.
43. *Иконников О.А.* Эмиграция научных кадров из России. М.: Компас, 1993: 45.
44. *Леденева Л.И., Тюрюканова Е.В.* Российские студенты за рубежом. М.: ИИП РАН, Ин-т соц.-эконом. проблем народонаселения РАН, 2002: 100–101.

ІНТЕЛЕКТ І ЯКІСТЬ ЖИТТЯ. ГЕНЕТИКО-ПОПУЛЯЦІЙНІ ДОСЛІДЖЕННЯ (ОГЛЯД)

О.В. Філіпцова, Л.О. Атраментова

Проблема інтелекту і факторів, що впливають на нього, є однією з найбільш досліджуваних у світі. Академічний інтелект є важливим прогностичним фактором якості життя окремого індивіда і популяції в цілому. Світові популяції відрізняються за рівнем академічного інтелекту, а його успадкованість складає близько 50 %. Невивченість інтелектуального потенціалу України робить актуальним аналіз інтелекту з популяційної точки зору.

Ключові слова: інтелект, популяція, успадкованість, Україна.

INTELLIGENCE AND LIFE QUALITY. POPULATION GENETICS STUDIES (REVIEW)

O.V. Filipytsova, L.A. Atramentova

The problem of intelligence and factors influencing it is one of the most studied in the world. The academic intelligence is the important prognostic factor of life quality of a certain individual and a population as a whole. The world populations differ in an academic intelligence level, and its heritability makes about 50 %. At the same time unknown situation of an intellectual level of Ukraine makes the analysis of intelligence to be actual from a population point of view.

Key words: intelligence, population, heritability, Ukraine.

Поступила 06.02.06

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ ЦЕРВИКО-КРАНИАЛГИЙ ПРИ ВЕРТЕБРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

И.А. Григорова, Е.П. Завальная, Е.К. Резниченко**Харьковский государственный медицинский университет***Харьковская медицинская академия последипломного образования*

При обследовании 85 человек молодого возраста с клиническими проявлениями рефлекторных синдромов шейного остеохондроза в виде цервикокраниалгий были выявлены особенности клинической картины, обоснован патогенетический механизм возникновения данных головных болей, а также подтвержден смешанный характер цефалгического синдрома, что в дальнейшем необходимо для правильной патогенетической терапии в данной группе больных.

Ключевые слова: цервикокраниалгия, шейный остеохондроз, лечение.

Головная боль – одно из наиболее распространенных недомоганий, с которым больные обращаются к врачу любой специальности [1–3]. Одной из причин ее возникновения является заболевание шейного отдела позвоночника (остеохондроз) [4–6].

Остеохондроз – хроническое заболевание, которое, однако, может долгое время оставаться бессимптомным или проявляться на начальных этапах моносимптомно, в виде цервикокраниалгий. Максимальное количество клинических проявлений остеохондроза приходится отнюдь не на пожилой и старческий возраст, а на зрелый и трудоспособный период жизни [5, 6]. В связи с этим вопрос изучения характера и механизма возникновения цервикокраниалгий – клинического проявления вертебрального болевого синдрома – является актуальным.

К числу патологических изменений в шейном отделе позвоночника, способных вызвать цервикокраниалгию, относятся дистрофические процессы в дисках, нестабильность шейного отдела, унковертебральные и другие артрозы, остеофиты, протрузии и пролапсы дисков. Дегенерация межпозвоночных дисков вызывает вторичные изменения межпозвоночных суставов, что, в свою очередь, приводит к сужению межпозвоночных отверстий и сдавлению спинномозговых корешков [4–6].

Целью нашего исследования явилось изучение группы больных с цервикокраниалгиями на фоне остеохондроза шейного отдела позвоночника.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 85 человек молодого возраста с клиническими проявлениями рефлекторных синдромов шейного остеохондроза в виде цервикокраниалгий. Среди них было 38 мужчин и 47 женщин в возрасте от 30 до 45 лет. Длительность заболевания составляла от 1 до 10 лет. Диагноз был поставлен на основании жалоб, неврологического статуса и данных дополнительных исследований: компьютерной томографии, рентгеноспондилографии шейного отдела в двух проекциях с функциональными нагрузками, транскраниальной доплерографии (ТКДГ) на аппарате «Сономед-324/М» фирмы «Спектрмед», Россия. Исследования проводили на базе центральной клинической больницы Укрзалізниці и областной клинической больницы (г. Харьков).

Результаты. Клинически головная боль в виде цервикокраниалгий наблюдалась в 100 % случаев. Появлялась в шейно-затылочной области, иногда распространялась на лобно-теменную область. Умеренной интенсивности, чаще тупая, ноющая головная боль имела одно- или двустороннюю локализацию чуть ниже затылка, которая нередко появлялась у больных по утрам после пробуждения. Усиление боли, как правило, было связано с резкими движениями в шейном отделе позвоночника (повороты, разгибание, сгибание, наклоны, неудобная поза, длительная нагрузка на шейный отдел позвоночника). Сопровождалась цервикокраниалгия периоди-

ческими головокружениями (71,6 %), утомлением или затуманиванием зрения (45,3 %), шаткостью при ходьбе (28,3 %), обморочными состояниями (13,2 %), шумом или звоном в ушах (43,4 %), онемением в шейно-затылочной области (64,2 %). У трех пациентов отмечались приступообразные боли в виске, шее, лице, иррадиирующие в глубину глазных яблок, нарушались слух и зрение. Этот симптомокомплекс известен как синдром Барре-Льеу, который возникает при поражении заднего шейного симпатического узла [4–6].

Своеобразный симптомокомплекс в виде головной боли, зрительных, слуховых и вестибулярных нарушений наблюдался у 29 больных (34,1 %) исследуемой группы. Данный симптомокомплекс входил в состав заднешейного симпатического синдрома или синдрома шейной мигрени [7]. Многие исследователи считают, что заднешейный симпатический синдром, или синдром позвоночной артерии, возникает при раздражении сплетения вертебральной артерии у лиц с дегенеративно-дистрофическими изменениями в шейном отделе позвоночника [8–11].

Доминирующим симптомом явилась головная боль, локализуемая в шее и затылке, одностороннего характера. Боль тупая, жгучая, пекущая, колющая сопровождалась головокружением, периодически усиливалась и имела приступообразный характер. У 23 больных (27 %) наблюдались малые приступы, появляющиеся несколько раз на протяжении дня. Больные руками придерживали голову, отмечали потемнение в глазах, шум в ушах, головокружение. Приступ проходил через несколько минут, но еще некоторое время сохранялась оглушенность, ощущение тяжести в голове. Большие приступы наблюдались у 8 человек (9,4 %) и чаще появлялись ночью, вследствие неудобной позы во время сна, иногда после длительной бездвиженности в шейном отделе. Приступообразные боли длились до нескольких часов и провоцировались движениями головы, особенно назад. Боль имела интенсивный характер, сопровождалась разнообразными вегетативными симптомами (потливость, рвота, сердцебиение, тремор рук). Больные боялись пошевелить головой, появлялось стойкое головокружение, неуверенность при ходьбе. В 11,3 % случаев быстрые и интенсивные движения головой сопровождалась кратковременными обморочными состояниями. Со временем головная боль становилась двусторонней, давящего характера, больные жаловались на тяжесть в голове. Появлялись отечность лица, особенно в утреннее время, ощущение давления на глазные яблоки, тошнота, общая слабость, повышенная утомляемость.

По данным неврологического статуса, отмечались ограничение и болезненность движений в шейном отделе позвоночника, особенно при поворотах в сторону, болезненность при пальпации остистых отростков и паравертебральных точек (90,6 %), напряжение паравертебральных мышц (88,7 %), сглаженность шейного лордоза, расширение рефлексогенных зон по функциональному типу (54,7 %), негрубая асимметрия сухожильных рефлексов (60,4 %), легкий тремор кистей рук при эмоциональных нагрузках (отсутствии тремора в покое), нарушение зрения в виде снижения остроты (26,4 %), корешковые боли, иррадиирующие в руки и плечи, нарушение чувствительности по корешковому типу в руках (15 %), парестезии, бессонница (39,6 %), желание лечь. Наиболее выраженные изменения проявлялись клинически в виде синдрома вегетативной дистонии (94,3 %) и характеризовались общей слабостью, гипергидрозом, периодическими приступами сердцебиения, неустойчивостью артериального давления, нарушением сна, периодическими тошнотами, эмоциональной лабильностью.

По данным рентгенологического исследования, у 100 % больных были выявлены признаки остеохондроза шейного отдела позвоночника (уменьшение высоты межпозвоночных дисков, остеофиты, дегенеративные изменения межпозвоночных суставов), у 23 % больных эти проявления сочетались с нестабильностью в сегментах С3–С4, С4–С5. Данные спондилографии коррелировали с данными компьютерной томографии.

По данным ТКДГ, отмечались признаки асимметрии линейной скорости кровотока (35,8 %) по задней мозговой артерии у 29 больных, по позвоночной артерии у 38 больных и снижение кровотока по задней мозговой артерии у 42 больных.

Таким образом, учитывая клинические проявления цервикокраниалгий, можно проследить механизм их возникновения. На начальных этапах в генезе головной боли преобладал мышечный компонент в виде миофасциального синдрома с головными болями напряжения. Рефлекторные мышечно-тонические признаки проявлялись спазмом пара- и экстравертебральных мышц, характеризуя тем самым клиническую картину. В дальнейшем при ирритативно-компрессионном воздействии происходило раздражение симпатического сплетения вокруг позвоночных артерий, что в клинической картине проявлялось периодическими жгучими, пекущими болями в области затылка и по задней поверхности шеи. Боли провоцировались неудобным длительным положением головы или резким ее поворотом, а нередко приводили к сосуди-

стым спазмам. Участь судинного компонента в генезі цервікокраніалгій со временем трансформувалося і придбало венозний компонент з наявністю тяжести в голові (затылке), а головна біль починала носити давячий і розпираючий характер.

Таким образом, можно предположить смешанный мышечно-сосудистый генез головной боли. Сосудистые расстройства проявлялись синдромом регионарной церебральной ангиодистонии. Отмечалась венозная недостаточность, которая была связана с затруднением венозного оттока из полости черепа или недостаточностью венозного кровообращения в мягких покровах головы и шеи.

Данные рентгеноспондилографии и компьютерной томографии подтверждали наличие признаков остеохондроза различной степени выраженности. Клинические проявления цервікокраніалгій коррелировали с данными ТКДГ і РЭГ і свидетельствовали о снижении кровенаполнения в вертебробазиллярном бассейне, повышении тонуса артерий і затруднении венозного оттока.

Для лечения больных данной группы целесообразно использовать противовоспалительные препараты (ксефокам, динепрол, олфен, сипан и др.), миорелаксанты (миокалм, сирдалуд), судинные і венотоники (L-лизин эсцинат, троксевазин, актовегин, препараты никотиновой кислоты и др.), вегетотропные препараты, а также препараты, уменьшающие ирритативно-пароксизмальные явления і купирующие болевой синдром (ламотрилин), антидепрессанты (амитриптилин, флуоксетин и др.), физиотерапевтические методы.

Выводы

1. Выявлен смешанный механизм возникновения цервікокраніалгій (мышечно-сосудистый) как клиническое проявление рефлекторных синдромов шейного остеохондроза у лиц молодого возраста.

2. Предложены противовоспалительные препараты, судинные і венотоники, вегетотропные препараты, а также препараты, миорелаксанты, уменьшающие ирритативно-пароксизмальные явления і купирующие болевой синдром, антидепрессанты.

3. Своевременная диагностика і правильный подход к лечению в дальнейшем приведут к ранней реабилитации больных і повышению их трудоспособности.

Литература

1. Шток В.Н. Головная боль. М.: Медицина, 1987. 303 с.
2. Вейн А.М., Колосова О.А. и др. Головная боль. М.: Медицина, 1994. 278 с.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г. Головная боль. Клиническая медицина 1998; 11: 63–65.
4. Антонов И.П. Шейный остеохондроз: клиника, лечение и профилактика. Здоровье Украины 1996; 4: 7–9.
5. Юрик О.С. Неврологічні прояви остеохондрозу: патогенез, клініка, лікування. К.: Здоров'я, 2001. 343 с.
6. Лукачар Г.Я. Неврологические проявления остеохондроза позвоночника. М.: Медицина, 1985. 238 с.
7. Прусинский Э.Н. Мигрень. М., 1981.
8. Олсен Дж. Диагностика головной боли. Неврол. журн. 1996; 3: 4–11.
9. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень (патогенез, клиника и лечение). СПб.: Мед. изд-во, 2001. 199 с.
10. Яворская В.А., Гребенюк А.В. Головная боль. Харьков, 1999. 103 с.
11. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология: Учебник. В 3 т. М.: Медицина, 2002. 792 с.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ЦЕРВІКОКРАНІАЛГІЙ ПРИ ВЕРТЕБРОГЕННІЙ ПАТОЛОГІЇ ШИЙНОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

І.А. Григорова, О.П. Завальна, О.К. Різниченко

При обстеженні 85 хворих молодого віку з клінічними проявами рефлекторних синдромів шийного остеохондрозу у вигляді цервікокраніалгій виявлені особливості клінічної картини, обґрунтовано патогенетичний механізм виникнення цих головних болей, а також підтверджений додатковими методами обстеження змішаний характер цефалгічного синдрому, що надалі необхідно для правильної патогенетичної терапії в даній групі хворих.

Ключові слова: цервікокраніалгія, шийний остеохондроз, лікування.

PECULIARITIES OF CLINICAL PRESENTATIONS CERVICOCRANIALGIES AT VERTEBROGENIC PATHOLOGY OF CERVICAL PORTION OF THE SPINAL COLUMN

I.A. Grygorova, O.P. Zavalnaya, O.K. Reznichenko

During the examinations of 85 young patients with clinical presentations of the reflex syndromes of cervical osteochondrosis in form of cervicocranial pain the features of clinical presentation, the pathogenic mechanism of those headaches were detected. Also, the mixed character of the cephalgic syndrome was verified by the supplementary methods of examinations.

Key words: cervicocranialgias, cervical osteochondrosis, therapy.

Поступила 10.02.06

МЕТОДЫ АНТИСТРЕССОРНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОЙ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

А.Л. Борисов

Харьковский государственный медицинский университет

Проанализированы статистические данные хирургического лечения больных с тяжелой закрытой черепно-мозговой травмой в условиях городской многопрофильной больницы скорой медицинской помощи. Рассмотрены принципы анестезиологического обеспечения пострадавших с позиций антистрессорной защиты. Даны рекомендации по оптимизации методов анестезии с учетом возможностей периоперационного мониторинга.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, анестезия, мониторинг, вариабельность сердечного ритма.

Травма головного мозга – проблема не только медицинская, но и социальная, что обусловлено распространенностью данного заболевания, высоким процентом инвалидизации и летальности [1]. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к числу наиболее частых повреждений и составляет от 36 до 40 % всех видов травм. В последние годы количество нейроtraum непрерывно возрастает [2]. Для уменьшения летальности и инвалидизации при тяжелой ЧМТ необходима эффективная анестезиологическая защита и терапия в периоперационном периоде [3, 4].

В течение последних семи лет в отделении анестезиологии городской клинической больницы скорой помощи (г. Харьков) проведены анестезии у 2398 пострадавших с тяжелой закрытой ЧМТ. Ранняя послеоперационная летальность составила 23,1 %. При этом в группе пациентов старшего и пожилого возраста (50 лет и более) летальность была значительно выше (30,3 %) средних показателей и летальности в группе пострадавших среднего возраста (18,0 %).

В процессе выбора метода обезболивания анестезиологу приходится решать проблему восстановления исходного уровня сознания и перевода пациента на спонтанное дыхание с сохранением дренажной функции легких [5]. В этой связи разработка унифицированных подходов к ведению пациентов в таких критических ситуациях является приоритетной в ургентной анестезиологии, поскольку, как ожидается, позволит существенно снизить риск развития послеоперационных осложнений и улучшить отдаленный прогноз, снизить раннюю и отдаленную летальность.

Материал и методы. В исследование были включены 32 пострадавших, оперированных по поводу тяжелой закрытой ЧМТ с различными типами повреждения головного мозга. Характер основного повреждения подтверждался томографическим исследованием на ядерном магнитно-резонансном томографе «Образ-1» (Москва). Тяжесть клинического состояния пострадавшего классифицировали на этапе поступления в операционный или реанимационный блок. В качестве интегральной оценки клинического статуса использовали шкалу ком Глазго [6]. В исследование не включали детей до 15 лет, пациентов с сочетанными или комбинированными повреждениями (политравмой), выраженными нарушениями ритма сердечной деятельности.

Демографические, клинические показатели и тактика оперативного вмешательства у лиц с тяжелой закрытой ЧМТ на момент поступления их в операционный блок были следующими:

Число наблюдений	32
Время с момента травмы до поступления в операционную, ч	10,0±2,4
Возраст, лет	54,2 (27–79)
Пол:	
муж	26
жен	6
Вес, кг	72,4±9,1
Рост, см	169,1±6,9
Клинический статус по ШКГ	9–15
Продолжительность операции:	
резекционный	90,0±6,3
костно-пластический	115,0±5,9

Тип хирургического вмешательства:

резекционная краниотомия	6
костно-пластическая краниотомия	26

В соответствии с выбранным видом обезболивания все пациенты были разделены на две группы. Пациентам 1-й группы (12 чел.) проводили тотальную внутривенную анестезию (ТВВА, диприваном) [7]. Пациентам 2-й группы (20 чел.) – внутривенную анестезию (седация тиопенталом натрия). В обеих группах анальгезия обеспечивалась фентанилом [8]. Типичные дозировки лекарственных препаратов для ведения пациентов обеих групп представлены в таблице.

Дозировка препаратов при анестезии у пациентов 1-й и 2-й групп

Группа	Препарат	Доза препарата	
		при индукции, мг/кг	при поддержании анестезии, мг·кг ⁻¹ ·ч
1-я (n=12)	Диприван	1,250	3,00
	Фентанил	0,005	0,01
2-я (n=20)	Тиопентал Na	6,000	8–10
	Фентанил	0,002	0,01

Пострадавшим обеих групп назначали стандартную премедикацию за 10 – 12 мин до индукции в следующих дозировках: сибазон – 0,5 мг/кг, атропин – 0,1 мг/кг, лидокаин – 0,5 мг/кг, димедрол – 0,5 мг/кг. Интубацию трахеи проводили после преоксигенации через лицевую маску. После предварительной тест-дозы ардуана 0,03 мг/кг с целью предупреждения мышечной фибрилляции миорелаксацию перед интубацией трахеи осуществляли дитилином в дозе 2,5 мг/кг. При анестезии мышечную релаксацию поддерживали ардуаном 0,6 мг/кг в течение 40 мин. Для контроля за ходом анестезии регистрировали частоту сердечных сокращений – ЧСС (амбулаторный суточный ЭКГ-монитор ArNika, Украина), системное артериальное давление (монитор АД BPLab, Россия); насыщение крови кислородом оценивали с помощью пульсоксиметра UTAS, Украина. Указанные параметры отслеживались непрерывно в режиме реального времени.

В ходе операции среднее артериальное давление поддерживалось на уровне не менее 70 мм рт. ст. При дозировании анестетиков руководствовались клиническими признаками адекватности анестезии: изменением уровня артериального давления, частотой сердечных сокращений, визуальной оценкой периферического кровообращения.

* Рац. предложение ХГМУ № 226(6) от 21.04.03.

Все данные о течении анестезии и ходе оперативного вмешательства регистрировались в специально разработанной и принятой в клинике карте анестезии*. Полученные данные статистически обработали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. Для изучения влияния различных методов анестезиологической защиты на изменение состояния автономной нервной системы в процессе хирургического вмешательства у пострадавших с ЧМТ исследовали вариабельность ритма сердечной деятельности [9, 10]. Ввиду динамического характера оперативного вмешательства согласно рекомендациям [11] общепринятые индексы вариабельности ритма сердечной

деятельности рассчитывали для интервала анализа продолжительностью 2 мин. Рассчитывали среднее значение ЧСС, среднюю продолжительность интервалов RR, стандартное отклонение длительности синусовых циклов (SDNN), квадратный корень средней суммы последовательных разностей (RMSSD), а также мощность низкочастотной (LF) и высокочастотной (HF) осцилляций тахограммы в диапазонах 0,07–0,15 и 0,15–0,40 Гц, общую мощность осцилляций (TP), отношение LF/HF. Анализировали фрагменты записи, соответствующие различным периодам подготовки и вмешательства.

Дополнительно рассчитывали логарифм отношения значения показателей после специфического стимула к его значению, определенному в предстимуляционный период. На рис. 1 показано изменение логарифма отношения мощности низко- и высокочастотной составляющих осцилляций до и после воздействия у пациентов с ТВА. Каждый столбик на диаграмме показывает, во сколько раз уменьшилась активность той или иной ветви вегетативной нервной системы (ВНС) после нанесения соответствующего стимула. В каждом случае состояние оценивали относительно предшествующего этапа стимуляции.

В ходе операции реакция ВНС на различные виды анестезиологической и хирургиче-

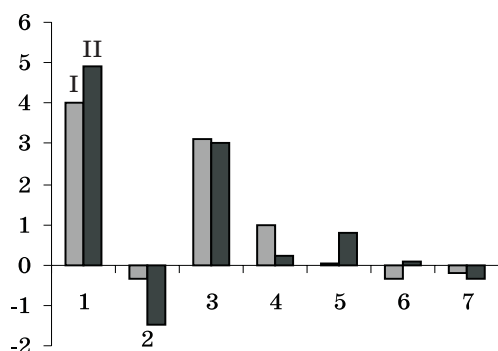


Рис. 1. Динамика отношения логарифмов мощности низко- (I) и высокочастотной (II) составляющих осцилляций длительности сердечного цикла на разных этапах операции у пациентов 1-й группы:

1 – индукция/исходный статус; 2 – интубация/индукция; 3 – поддержание анестезии/интубация; 4 – после/до диссекции; 5 – после/до краниотомии; 6 – после/до вскрытия ТМО; 7 – после/до наложения кожных швов

ской стимуляции у пациентов 1-й группы проявилась следующим образом (рис. 1). Индукция в наркоз (1-й этап) вызвала подавление активности симпатической нервной системы в 10 000 раз относительно исходного состояния активности ВНС, тогда как мощность высокочастотных составляющих колебаний длительности кардиоциклов уменьшилась почти в 100 000 раз. На этапе интубации (2-й этап) ввиду механического раздражения обширного рецепторного поля трахеи активность и симпатической, и парасимпатической ветвей ВНС относительно состояния на предшествующем этапе возросла, что проявилось уменьшением величин $\ln LF$ и $\ln HF$, однако реверсии показателей не наблюдается, что свидетельствует об эффективной анестезиологической защите пациентов. Практически во всех случаях степень антиноцицептивной защиты на этапе интубации характеризовалась повышением активности ВНС, но ни в одном случае значения маркеров вариабельности ритма сердечной деятельности не достигали прединдукционного уровня. Последующие назначения в постинтубационном периоде (3-й этап) приводят к дополнительному угнетению активности ВНС (приблизительно в 1000 раз подавляется мощность низко- и высокочастотных составляющих осцилляций длительности кардиоциклов относительно состояния в ближайший после интубации период) и устранению ноцицептивного стресса. Как следствие, пациент входит в хирургическую стадию операции адекватно подготовленным. Об этом свидетельствует незначительное повышение показателей $\ln LF$ и $\ln HF$ к моменту проведения первой хирургической стимуляции – выполнению кожного разреза

(4-й этап). В ходе выполнения краниотомии (5-й этап) антиноцицептивная защита оказывается достаточной, угнетение активности парасимпатической и симпатической нервной системы остается практически неизменным, что свидетельствует о стабильном характере течения анестезиологического обеспечения. К 6-му этапу степень угнетения обеих ветвей ВНС начинает снижаться, что обусловлено изменением лечебной тактики анестезиолога. Действительно, ко времени окончания операции и наложения кожных швов (7-й этап) потребность в выраженном угнетении ноцицептивных реакций уменьшается, соответственно уменьшаются и дозировки применяемых анестетиков, и, как следствие, маркеры активности ВНС начинают возрастать. И хотя увеличение оказывается незначительным (мощность и низко-, и высокочастотных осцилляций возрастает примерно в несколько раз), именно на этом (6-м) этапе принимается решение о дальнейшей тактике ведения пациента. Мозговое вещество малочувствительно к раздражителям деструктивного характера, и именно на этапе работы с мозговым веществом допускается ведение пациента на относительно малых дозах наркотических анальгетиков и гипнотиков. Об адекватности анестезии говорит тот факт, что все последующие манипуляции по закрытию твердой мозговой оболочки, фиксации костного лоскута и наложению кожных швов не сопровождаются чрезмерной активностью ВНС.

В целом такая динамика маркеров активности ВНС говорит о достигнутом эффективном уровне анестезиологической защиты и благоприятном течении оперативного вмешательства. В такой ситуации становится возможным начать подготовку к пробуждению уже к этапу завершения наложения кожных швов и начать восстановление спонтанного дыхания на операционном столе.

У 10 пациентов 1-й группы восстановление сознания, живых глоточных рефлексов и спонтанного дыхания было достигнуто на операционном столе в течение 15–25 мин. Все пациенты к моменту перевода в палату постнаркозного наблюдения были экстубированы и затем переведены в отделение для дальнейшего лечения. Шесть пациентов 1-й группы были направлены в блок интенсивной терапии с адекватным спонтанным дыханием через интубационную трубку в состоянии поверхностного сна.

В отличие от пациентов 1-й группы динамика показателей активности вегетативной нервной системы у лиц 2-й группы (с внутривенной анестезией) характеризуется совершенно другим профилем (рис. 2). Обращает на себя внимание выраженная степень

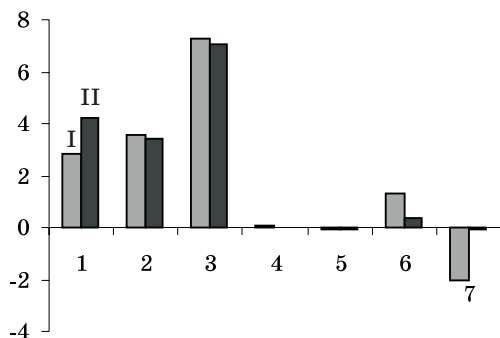


Рис. 2. Динамика отношения логарифмов мощности низко- (I) и высокочастотной (II) составляющих осцилляций длительности сердечного цикла на разных этапах операции у пациентов 2-й группы. Обозначения те же, что и на рис. 1.

угнетения активности ВНС на всех этапах операции, что не позволяет провести раннюю экстубацию пациента и требует продолжения седации и в постоперационном периоде. Из 16 пациентов данной группы лишь четыре были экстубированы в операционном зале по завершении операции, остальные были переведены в отделение интенсивной терапии на управляемом дыхании при продолжающейся постнаркотической депрессии.

Ретроспективный анализ показал, что у пациентов 1-й группы частота послеоперационных пневмоний была на 42 % (2 : 5) меньше, чем во 2-й группе. Два пациента 1-й группы были оперированы повторно (ре-

краниотомии) в течение ближайших 48 часов после первой операции в связи с нарастающими признаками отека головного мозга, ухудшающейся общемозговой симптоматикой. При ЯМР-КТ-исследовании у них были выявлены вторичные ишемические очаги повреждения головного мозга. Один из этих пациентов умер.

Применение методологии оценки вариабельности ритма сердечной деятельности на этапах анестезиологического пособия позволило прогнозировать состояние ВНС в раннем послеоперационном периоде и определить необходимость в продленной нейровегетативной блокаде.

Выводы

1. Оптимизация выбора метода анестезии в соответствии с типом и тяжестью травматического повреждения головного мозга позволяет уменьшить частоту послеоперационных осложнений, улучшить как ранний, так и отсроченный послеоперационный прогноз и смертность от черепно-мозговой травмы.

2. Проведение тотальной внутривенной анестезии диприваном у пострадавших с тяжелой закрытой черепно-мозговой травмой, имеющих клинический статус по шкале ком Глазго не менее 9 баллов, является оптимальным, обеспечивая безопасное пробуждение, раннюю активизацию больных, снижение послеоперационных осложнений и улучшая исходы лечения.

Литература

1. Maas A.I.R., Dearden M., Servadei F. et al. Current Recommendations for Neurotrauma. *Curr Opin Crit Care* 2000, 6: 281–292.
2. Полищук Н.Е., Рассказов С.Ю., Коморницкий С.В. Возможные подходы к диагностике и ведению больных с черепно-мозговой травмой. *Ортопедия, травматология и протезирование* 2000; 3: 112–116.
3. Черний В.И., Городник Г.А., Качанова Е.В. Принципы интенсивной терапии травматической болезни головного мозга у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Бюл. Укр. асоц. нейрохиругов* 1998; 5: 22–23.
4. Chesnut R.M. Medical management of severe head injury: present and future. *New Horizons* 1995; 3 (3): 581–93.
5. Федоровский Н.М. Обеспечение проходимости дыхательных путей и адекватного газообмена у больных с черепно-мозговой травмой. *Мед. помощь* 2002; 1: 27–30.
6. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 13, 2 (7872): 81–4.
7. Calvo R. Influence of formulation on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthetized patients. *Acta anaesthesiol. Scandinavica* 2004; Sept. 48, 8:1038.
8. Prough D.S. Perioperative management of head trauma. *Anesth. and Analg.* 1998. Suppl. Rev. Course Lect.: 91–99.
9. Halliwill J.R., Billman G.E. Effect of general anesthesia on cardiac vagal tone. *Amer. J. Physiology* 1992; 262: H1719–24.
10. Fan S., Cheng Y., Liu C. Heart rate variability – a useful noninvasive tool in anesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scandinavica* 1994; 32: 51–56.
11. ESC/NASPE Task Force. *Circulation* 1996; 93, 2, P. 1: 24–46.

МЕТОДИ АНТИСТРЕСОРНОГО ЗАХИСТУ ПОСТРАЖДАЛИХ З ВАЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ В УМОВАХ БАГАТОПРОФІЛЬНОЇ МІСЬКОЇ ЛІКАРНІ ШВИДКОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**А.Л. Борисов**

Проаналізовано статистичні дані щодо хірургічного лікування важкої закритої черепно-мозкової травми в умовах міської багатoproфільної лікарні швидкої медичної допомоги. Розглянуто принципи анестезіологічного забезпечення постраждалих з позицій антистресорного захисту. Запропоновано рекомендації щодо оптимізації методів анестезії з урахуванням можливостей періопераційного моніторингу.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, анестезія, моніторинг, варіабельність серцевого ритму.

TYPES OF ANTISTRESSOR DEFENCE OF PATIENTS WITH SEVERE BRAIN INJURY IN MUNICIPAL MULTIPROFILE EMERGENCY HOSPITAL**A. Borisov**

The present research was devoted to the analysis of statistical data of surgical care of severe head trauma patients admitted to the municipal multiprofile emergency hospital. Principles of anesthesiological approaches from the positions of antistress blockade are considered. Recommendations for optimization of anaesthesia methods in view of modern opportunities of perioperative monitoring are proposed.

Key words: head trauma, anaesthesia, monitoring, heart rate variability.

Поступила 14.12.05

ПРИНЦИПЫ ПСИХОТЕРАПИИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ С НАРУШЕНИЕМ ПСИХИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ

Н.В. Гавенко

Харьковский государственный медицинский университет

Разработан комплекс психотерапевтических методов коррекции расстройств психической адаптации у студентов медицинского вуза, включающий рациональную, групповую терапию и аутогенную тренировку. Показано, что разработанная система психотерапии имеет значительный эффект, что обуславливает целесообразность ее применения в терапии и профилактике невротических расстройств у студентов.

Ключевые слова: *студенты-медики, расстройства адаптации, психотерапия.*

В связи с ростом числа психических расстройств невротического регистра, особенно у лиц молодого возраста, занимающихся напряженным умственным трудом, возникает острая необходимость не только в их ранней диагностике, но и в своевременной, адекватной коррекции. Критическим и сложным периодом для психической адаптации студентов является начало обучения, так как вчерашний школьник попадает в новую для него социальную среду, к нему предъявляются большие требования в отношении объема получаемой информации и уровня подготовки.

Основным методом лечения психической дезадаптации является психотерапия. Для проведения психотерапии в студенческой среде необходимо учитывать такие факторы, как невозможность публичного обсуждения личных проблем из-за микросоциальных особенностей общения студентов, дефицит времени, специфические взаимоотношения между преподавателем и студентами [1–5].

В связи со сказанным целью данного исследования явилась разработка и апробация комплекса психотерапевтических методов коррекции расстройств психической адаптации у студентов медицинского вуза.

Объект и методы. 662 студента (429 женщин и 233 мужчины) медицинского вуза трижды подвергались динамическому обследованию (на 1, 2 и 3-м курсах обучения). После обработки полученных данных студенты были разделены на здоровых, лиц с отдельными симптомами психической дезадаптации и больных с разными степенями выраженности психической дезадаптации, которые классифицировались с помощью МКБ 10. Для проведения психотерапевтического воздействия были отобраны 43 студента (26 женщин и 17 мужчин) с различными невротическими расстройствами, которым провели разработанный комплекс психотерапии. В контрольную группу вошли 12 студентов (10 женщин

и 2 мужчины) с такими же невротическими нарушениями, но которым не проводились психотерапевтические мероприятия.

При оценке эффективности проведенной терапии анализировали динамику симптомов, особенности личности по тесту СМОЛ, уровень конфликтности по тесту «Незаконченные предложения», уровень тревоги, работоспособности, активности, настроения и самочувствия по методике ТРАНС.

Для проведения анализа динамики симптомов после психокоррекционных мероприятий у студентов с нарушением психической адаптации использовали те же методы, что и для первоначального исследования симптомов психической дезадаптации – модифицированный вариант «Клинической анкеты астенических состояний».

Результаты и их обсуждение. Предложенный комплекс психотерапевтических методов воздействия включал рациональную психотерапию, групповую психотерапию, аутогенную тренировку.

Рациональная психотерапия проводилась у 43 студентов (26 женщин и 17 мужчин) 1–2 раза в неделю по 30 мин на протяжении трех месяцев. Проводилась она для снятия эмоциональной напряженности, пересмотра своей оценки психотравмирующих событий, для отказа от повышенных требований к себе и окружающим, коррекции неправильного поведения в группе, улучшения качества общения с сокурсниками, преподавателями и родителями. Также рациональная психотерапия была направлена на закрепление новых, здоровых установок на описанные темы.

Групповая психотерапия проводилась у 43 студентов (26 женщин и 17 мужчин), которые были разделены на 5 психотерапевтических групп по 8–9 человек в каждой. Занятия групповой психотерапией проводились в течение 1,5 часов 1 раз в неделю на

протяжении 3 месяцев и включали такие методы, как разыгрывание ролевых ситуаций, рациональная психотерапия, проективный рисунок, тренинговые методы. С помощью этих методик студенты имели возможность «посмотреть на себя со стороны», понять непродуктивный характер своего поведения и общения и в психотерапевтической обстановке прийти к изменению нарушенных отношений, приобретая навыки полноценного общения, отказываясь от невротических защитных механизмов, осваивая иные, более адекватные формы эмоционального реагирования и поведения.

Аутогенная тренировка (в модификации проф. Н.А. Маруты, 1983) проводилась у 43 студентов (26 женщин и 17 мужчин). После вступительной беседы, где были объяснены цели и основы метода, были проведены три занятия по обучению приемам аутогенной тренировки, затем 3 мес проводились самостоятельные занятия (первые 3 нед ежедневно по 2–3 раза в день по 1–2 мин, в последующем ежедневно по 2 раза в день по 3–5 мин). Целью данного метода было повышение возможностей сознательной саморегуляции высших психических функций, а также эмоциональных реакций и вегетативной сферы.

При оценке эффективности проведенной терапии проанализировали динамику симптомов, особенности личности, уровень конфликтности. Анализ показал, что после психокоррекции значительно уменьшилось число симптомов со стороны психической сферы. Полностью исчезли такие симптомы, как плохое самочувствие, рассеянность, вялость, склонность к уходу в себя, мурашки по коже, чувство измененности физического или психического Я, навязчивые страхи, нетерпеливость, дрожание пальцев рук, повышение АД. Значительно снизилось число таких симптомов, как бессонница, рассеянность, изображения фантастического характера на ковре, произвольные наплывы воспоминаний, затруднение понимания прочитанного и услышанного, снижение сообразительности, «сверхценные идеи», склонность к абстрактным рассуждениям, повышенная внушаемость, неустойчивость настроения, безразличие к себе и окружающим, замкнутость, назойливость, потливость ладоней.

Сравнение результатов тестирования показало, что кривая СМОЛ у студенток с психической дезадаптацией очень близка к показателям здоровых студенток на 3-ем этапе обследования. Однако у студенток после психокоррекции можно видеть отклонения по шкалам коррекции, депрессии, истерии, паранойи, психастении, которые не достигают прежнего уровня.

Сравнение результатов тестирования до и после психокоррекционных мероприятий у одних и тех же студенток с разными видами психической дезадаптации показало, что увеличивается отклонение показателей коррекции, депрессии, истерии, паранойи. Из этого можно сделать вывод об усиливающемся значении проявлений особенностей личности (над внешними факторами) в развитии тех или иных состояний психического и физического неблагополучия.

У студентов мужского пола с психической дезадаптацией после психокоррекционных мероприятий значительно улучшаются основные показатели, однако наблюдается некоторое отклонение от средних значений показателей лжи, достоверности и ипохондрии. У студентов, прошедших психокоррекцию, усредненные показатели СМОЛ лучше по всем шкалам, за исключением шкал лжи, коррекции и ипохондрии, по сравнению со здоровыми студентами.

Результаты теста СМОЛ после проведения психотерапии свидетельствуют, что женщины отвечают более откровенно, не скрывая своих психологических особенностей, тогда как мужчины пытаются нивелировать их, но в то же время высокие показатели шкалы ипохондрии говорят о повышенной реакции мужчин на любые жалобы со стороны здоровья.

Значения конфликтности у студентов с нарушением психической адаптации после психотерапевтических мероприятий значительно снизились, независимо от вида состояния. Так, у студенток значительно уменьшилась конфликтность по отношению к матери, отцу, семье, половой жизни, начальникам, однокурсникам. Средний уровень конфликтности отмечался по отношению к товарищам, подчиненным, к сознанию вины, к собственной личности, будущему и целям личности; высокий – по отношению к страхам и опасениям, к мужчинам. Средний уровень конфликтности у них можно сравнить со средним уровнем конфликтности здоровых студентов на 3-ем этапе исследования, который являлся самым низким. Таким образом, после психотерапии студентки с нарушением психической адаптации по уровню конфликтности ничем не отличаются от здоровых.

У мужчин также значительно уменьшается уровень конфликтности. Самый низкий он по отношению к матери, отцу, семье, женщинам, собственной личности, будущему; средний – по отношению к половой жизни, товарищам, подчиненным, к сознанию вины, к целям личности; высокий – по отношению к страхам и опасениям, прошлому.

Средний уровень конфликтности у студентов после психотерапии ниже, чем у здоровых студентов на 3-ем этапе обследования. Отмечается значительное снижение показателя конфликтности в отношении к будущему и членам семьи, к противоположному полу, что может говорить о психологической перестройке в отношении этой немаловажной для студента среде.

И у женщин, и у мужчин снижаются показатели конфликтности, но обостряется их отношение к прошлому, как к неприятному и болезненному, которое не хочется вспоминать, а улучшается отношение к будущему – оно становится более оптимистичным.

Все показатели теста ТРАНС (тревога, работоспособность, активность, настроение, самочувствие) значительно улучшились, что может свидетельствовать о положительном эффекте проведенных психотерапевтических мероприятий (табл. 1).

личивается, особенно у мужчин. После проведения психотерапии наблюдается высокая степень симптоматического улучшения и у женщин и у мужчин.

Как видно из табл. 2, после проведения разработанного комплекса психотерапии наблюдается выраженная положительная динамика, тогда как у студентов, не подвергавшихся лечению, состояние незначительно улучшалось.

Таким образом, разработанная система психотерапии показывает большой терапевтический эффект, что обуславливает целесообразность ее применения в терапии и профилактике невротических расстройств у студентов.

Выводы

1. Разработанная система психотерапии и психопрофилактики включает использование методов рациональной, групповой и аутогенной тренировки. Рациональная и

Таблица 1. Различные показатели теста ТРАНС, изученные у студентов с психической дезадаптацией после психокоррекции

Показатель	До психотерапии		После психотерапии	
	жен (n=26)	муж (n=17)	жен (n=26)	муж (n=17)
Тревога	-36,7	-35,7	-46,1	-54,6
Работоспособность	32,0	33,8	53,7	57,4
Активность	26,0	27,4	23,7	36,5
Настроение	41,9	38,5	47,2	52,7
Самочувствие	43,5	46,9	56,7	56,7

Таблица 2. Оценка эффективности психотерапевтического воздействия на студентов-медиков с клинически оформленными нарушениями психической адаптации

Критерий оценки эффективности терапии	Студенты, которым проводилась психотерапия (n=43)		Студенты, которым не проводилась психотерапия (n=12)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Выздоровление	28	65,1	2	16,7
Значительное улучшение	10	23,3	2	16,7
Улучшение	3	7,0	3	25,0
Отсутствие позитивной динамики	2	4,7	4	33,3
Ухудшение состояния	–	–	1	8,3

Как видно из табл. 1, мужчины имеют более высокие показатели, чем женщины. Это означает более высокий уровень ощущения субъективной тревоги у женщин и, по-видимому, отражает особенности их адаптационных возможностей. Показатель активности по-прежнему остается самым низким как у женщин, так и у мужчин, хотя после проведения психотерапии его значение уве-

групповая психотерапия использовались в качестве лечебных методов, а аутогенная тренировка, кроме того, имела и профилактическое значение.

2. Разработанная система психотерапии имеет выраженный эффект, что обуславливает целесообразность ее применения в терапии и профилактике невротических расстройств у студентов.

Литература

1. *Бурцев А.К.* Особенности психической дезадаптации у студентов вузов различных профилей. Вестник ассоциации психиатров Украины 1999; 1: 110–115.
2. *Влох Н.И.* Психологическая коррекция преневротических субдепрессивных состояний у студентов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. 23 с.
3. *Крылова Т.А.* Психологические аспекты психогигиены студентов медицинского ВУЗа: Новые методы диагностики и лечения психических заболеваний. Минск, 1989: 229–258.
4. *Марута Н.А.* Система коррекции эмоциональных нарушений при неврозах. Деп. в ГНТБ Украины 06.04.94. №657-УК 94. Харьков, 1994. 29 с.
5. *Фалеева В.В., Тарасенко Л.И., Пхиденко С.В.* Эффективность применения психолитической терапии у больных с соматоформными расстройствами. Архів психіатрії. К., 1999;1 (19): 77–78.

ПРИНЦИПИ ПСИХОТЕРАПІЇ У СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ З ПОРУШЕННЯМ ПСИХІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ***Н.В. Гавенко***

Розроблено комплекс психотерапевтичних методів корекції розладів психічної адаптації у студентів медичного вузу, що включає раціональну, групову терапію та аутогенне тренування. Показано, що розроблена система психотерапії має значний ефект, що зумовлює доцільність її використання в терапії та профілактиці невротичних розладів у студентів.

Ключові слова: *студенти-медики, розлади адаптації, психотерапія.*

PRINCIPLES OF PSYCHOTHERAPY IN MEDICAL STUDENTS WITH DISORDERS OF MENTAL ADAPTATION***N.V. Gavenko***

The complex of psychotherapeutic methods for correction of disorders of mental adaptation was worked out and its effectiveness was shown. It includes methods of rational and group therapy and autogenic training. It's shown that developed system of psychotherapy has more intensive effect, which course expediency of its using at prophylaxis of neurotic disorders in students.

Key words: *medical students, disorders of adaptation, psychotherapy.*

Поступила 21.12.05

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

СИНДРОМ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА В СТРУКТУРЕ ЭНДОКРИНОПАТИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ ЧАСТЬ II. ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ*

С.С. Попова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Определены особенности гормонального статуса больных с синдромом первичного гиперпролактинемического гипогонадизма в сравнении с контрольной группой, а также специфические и относительно специфические признаки, обеспечивающие идентификацию этого синдрома среди различных эндокринопатий, сопровождающихся поликистозом яичников.

Ключевые слова: поликистоз яичников, синдром первичного гиперпролактинемического гипогонадизма, гормональный статус, эндокринопатии.

В практике медико-генетического консультирования общепринято соматогенетическое исследование с синдромологическим анализом, предусматривающее изучение совокупности фенотипических особенностей больных и выделение такого симптомокомплекса, который соответствует определенному синдрому или устойчивому сочетанию [1].

В результате использования этого метода стало возможным определение комплекса клинических признаков, характерных для синдрома первичного гиперпролактинемического гипогонадизма (СПГГ), и его выделение среди других эндокринопатий, сопровождающихся поликистозом яичников (ПКЯ) [2]. Однако для постановки окончательного диагноза и назначения патогенетически обоснованного лечения необходима оценка гормонального статуса указанной категории больных, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы. Обследовано 349 больных с ПКЯ, из них 40 отнесено к 1-й группе (с СПГГ), 309 – ко 2-й, представленной другими вариантами эндокринопатий. Обследование включало радиоиммунологическое определение содержания в крови пролактина, тестостерона, эстрадиола, кортизола, дегидроэпандростерон-сульфата (ДЭАС), а также вычисление коэффициентов, соответствующих отношениям тестостерона к эстрадиолу (T/E_2) и лютропина к фоллитропину (ЛГ/ФСГ).

Гормональные показатели больных 1-й группы сравнивались с таковыми 2-й, а также контрольной группы, представленной 35 практически здоровыми фертильными женщинами детородного возраста. Для сравнения использован статистический метод Стьюдента в модификации Д.А. Сепетлиева, определяющий специфичность величин изучаемых показателей сравниваемых групп [3].

Результаты. Гормональные показатели обследованных больных и практически здоровых женщин приведены в таблице. Как видно из таблицы, в группе больных с СПГГ, помимо гиперпролактинемии, отмечены нормальные, повышенные и сниженные уровни эстрадиола крови. Большинству больных этой группы свойственно также нормальное содержание в крови тестостерона и кортизола, реже встречалась гипертензия. При этом в 88 % случаев коэффициент T/E_2 соответствовал норме. Примерно у половины больных (57 %) обнаружены повышенные уровни ДЭАС и увеличенные значения коэффициентов ЛГ/ФСГ. Относительно специфическими признаками СПГГ в сравнении со 2-й группой явились нормальные уровни тестостерона, кортизола крови и величины отношений T/E_2 , а также повышенные значения ЛГ/ФСГ. Превышающей верхнюю границу нормы уровень пролактина крови (13 мкг/л) – относительно специфический признак СПГГ, в то вре-

* Часть I. Оценка клинических показателей. См. в списке литературы под номером 2.

Гормональные показатели больных и практически здоровых женщин

Показатель	Контрольная группа		СПГГ			Другие варианты		p
	n _к	P _к ± m _к	n ₁	P ₁ ± m ₁	p ₁	n ₂	P ₂ ± m ₂	
ПРЛ > 25,3 мкг/л (2,8–13,0)	32	0 ± 3	40	92 ± 4	<0,001	257	0 ± 0,4	<0,001
ПРЛ > 13,0 мкг/л	32	0 ± 3	40	100 ± 2	<0,001	257	37 ± 3	<0,001
T ≤ 2,4 нмоль/л (0,2–2,4)	32	100 ± 3	37	76 ± 7	<0,01	277	48 ± 3	<0,001
T > 2,4 нмоль/л	32	0 ± 3	37	24 ± 7	<0,01	277	52 ± 3	<0,001
E ₂ = 0,2–0,6 нмоль/л (0,2–0,6)	33	100 ± 3	33	58 ± 9	<0,001	241	51 ± 3	>0,05
E ₂ > 0,6 нмоль/л	33	0 ± 3	33	33 ± 8	<0,001	241	31 ± 3	>0,05
E ₂ < 0,2 нмоль/л	33	0 ± 3	33	9 ± 5	>0,05	241	18 ± 3	>0,05
T/E ₂ ≤ 11 (1,2–11,0)	30	100 ± 3	33	88 ± 6	>0,05	232	61 ± 3	<0,001
ЛГ/ФСГ > 1,9 (0,2–1,9)	32	0 ± 3	30	57 ± 9	<0,001	232	38 ± 3	<0,05
K ≤ 370 нмоль/л (167–370)	30	100 ± 3	32	88 ± 6	>0,05	268	50 ± 3	<0,001
ДЭАС > 5,7 мкмоль/л (3,0–5,7)	28	0 ± 4	21	57 ± 11	<0,001	160	54 ± 4	>0,05

Примечания: 1. ПРЛ – пролактин; Т – тестостерон; E₂ – эстрадиол; ЛГ – лютропин; ФСГ – фоллиotropин; К – кортизол; ДЭАС – дегидроэпиандростерон-сульфат.

2. n – количество наблюдений; P – частота встречаемости, %; m – ошибка процентов; p – степень достоверности. В скобках приведены пределы колебаний показателей контрольной группы.

мя как значительная гиперпролактинемия (ПРЛ=25,3 мкг/л) определена в качестве специфического признака данного синдрома.

По показателям, соответствующим содержанию в крови эстрадиола и ДЭАС, сравнимые группы оказались неразличимыми.

Обсуждение результатов. Среди гормональных показателей, свойственных обследованным больным с СПГГ, можно выделить те, которые общепринято рассматривать в качестве типичных для классического синдрома персистирующей галактореи-аменореи. К ним относятся значительно увеличенные цифры пролактина, свойственны высокая степень гиперпролактинемии и повышенные уровни ДЭАС крови [4–6].

В то же время обнаружение у больных 1-й группы нормальных и повышенных уровней эстрадиола крови на первый взгляд противоречит известному представлению о том, что синдром гиперпролактинемии характеризуется гипоэстрогенией [4, 6]. К тому же, по результатам наших наблюдений, к типичным признакам СПГГ отнесены аменорея, невынашивание беременности и гипоплазия матки, происхождение которых можно связать с пониженной продукцией яичниками эстрогенов [2].

Данное положение следует трактовать следующим образом.

С учетом того, что обследованная группа представлена больными СПГГ в сочетании с ПКЯ, вполне логично предположить, что у этой категории больных имеет место избыточная периферическая конверсия андрогенов в эстрогены, являющаяся патогенетиче-

ской основой хронической ановуляции [7]. Не исключается и возможность снижения продукции других эстрогенов. В этой связи обращает на себя внимание то, что у больных с галактореей-аменореей суточная экскреция эстрадиола находится в норме, а эстрогена и эстриола – снижена [5].

Обнаружение у больных с СПГГ повышенных уровней ДЭАС и тестостерона крови не противоречит отмеченной у них незначительной выраженности проявлений гиперандрогении, если учесть, что, во-первых, ДЭАС относится к биологически слабым андрогенам [7], во-вторых, коэффициент, характеризующий отношение T/E₂, у обследованных больных соответствует норме, что свидетельствует о сохранении эстроген-андрогенного баланса.

Значительное повышение уровня пролактина крови выделено в качестве высокодостоверного специфического признака СПГГ в сравнении с группой, состоящей из больных с другими эндокринопатиями и ПКЯ. Однако следует считать, что дополнительное обследование больных для подтверждения принадлежности к СПГГ не может быть ограничено лишь исследованием этого гормона. Условная диагностическая значимость степени гиперпролактинемии связана с молекулярной неоднородностью пролактина, обуславливающей несоответствие между его содержанием в крови и выраженностью клинической симптоматики [8].

Поскольку нормальные уровни тестостерона и кортизола крови, а также соответст-

вующие норме значения коэффициента Т/Е₂ и повышенные ЛГ/ФСГ являются для СПГГ относительно специфическими признаками, их диагностическая оценка должна быть комплексной, то есть необходим учет нескольких показателей. Тем не менее следует отметить, что за счет указанных признаков становится возможным сокращение объема дополнительных исследований до диагностики значимого минимума.

Таким образом, результатом проведенных исследований явилось выделение диагностически значимых для идентификации СПГГ показателей гормонального гомеостаза, что определяет перспективу постановки точного диагноза и назначения адекватного лечения.

Выводы

1. Уровень пролактина крови, превышающий 25,3 мкг/л, является специфическим признаком у больных синдромом первичного гиперпролактинемического гипогонадизма в сравнении с группой, представлен-

ной другими эндокринопатиями, сопровождающимися поликистозом яичников.

2. Меньшая степень гиперпролактинемии (пролактин 13 мкг/л), а также нормальные значения показателей содержания в крови тестостерона, кортизола, отношения Т/Е₂ и увеличение коэффициента ЛГ/ФСГ отнесены к относительно специфическим признакам синдрома первичного гиперпролактинемического гипогонадизма.

3. Большинству больных с синдромом первичного гиперпролактинемического гипогонадизма и поликистозом яичников свойственны, наряду с гиперпролактинемией, нормальные значения показателей, соответствующих содержанию в крови тестостерона, эстрадиола, кортизола и коэффициента Т/Е₂. Примерно в половине случаев повышены уровни дегидроэпиандростерон-сульфата крови и отношение ЛГ/ФСГ.

4. Повышенное содержание в крови Т/Е₂ не противоречит диагнозу синдрома первичного гиперпролактинемического гипогонадизма в сочетании с поликистозом яичников.

Литература

1. Синдромологический анализ в клинической генетике: Метод. рекомендации. Сост. Е.Я. Гречанина, Э.А. Песочина, В.Н. Зеленый. Харьков, 1992. 15 с.
2. Попова С.С. Синдром первичного гиперпролактинемического гипогонадизма в структуре эндокринопатий, сопровождающихся поликистозом яичников. Часть I. Оценка клинических показателей. Эксперим. і клін. медицина 2006; 1: 144–147.
3. Сепетлиев Д.А. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1968. 419 с.
4. Венцковская И.Б., Ефименко О.А. Гиперпролактинемические состояния в практике гинеколога и методы их лечения. Репродуктивное здоровье женщины 2003; 3: 71–76.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Персистирующая галакторея-аменорея (этиология, патогенез, клиника, лечение). М.: Медицина, 1985. 256 с.
6. Biller В.М.К. Hyperprolactinemia. Int. J. Fertil. 1999; 44, 2: 74–77.
7. Репродуктивная эндокринология. Под. ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. М.: Медицина, 1998. Т. 2. 450 с.
8. Булатов А.А. Феномен макропролактинемии, его происхождение и клинико-диагностическое значение. Проблемы эндокринологии 1997; 3: 50–55.

СИНДРОМ ПЕРВИННОГО ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЧНОГО ГІПОГОНАДИЗМУ В СТРУКТУРІ ЕНДОКРИНОПАТІЙ, ЯКІ СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ПОЛІКІСТОЗОМ ЯЄЧНИКІВ ЧАСТИНА ІІ. ОЦІНКА ГОРМОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ

С.С. Попова

Визначено особливості гормонального статусу хворих із синдромом первинного гіперпролактинемічного гіпогонадизму у порівнянні з контрольною групою, а також специфічні й відносно специфічні ознаки, що забезпечують ідентифікацію цього синдрому серед різних ендокринопатій, що супроводжуються полікістозом яєчників.

Ключові слова: полікістоз яєчників, синдром первинного гіперпролактинемічного гіпогонадизму, гормональний статус, ендокринопатії.

SYNDROM OF PRIMARY HYPERPROLACTINEMIC HYPOGONADISM IN THE STRUCTURE OF ENDOCRINOPATHIES WHICH ARE ACCOMPANIED BY POLYCYSTIC OVARIES PART II. EVALUATION OF HORMONE INDEXES

S.S. Popova

Peculiarities of hormone state of patients with primary hyperprolactinemic hypogonadism syndrome were determined as compared with the sing of control group. Besides specific and relatively specific signs with distinguish this syndrome from another endocrinopathies which accompanied with polycystic ovaries were also determined.

Key words: polycystic ovaries, primary hyperprolactinemic hypogonadism, hormone indexes, endocrinopathies.

Поступила 07.11.05

ПОКАЗНИКИ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ ТА ЛІЗОЦИМУ ЦЕРВІКАЛЬНОГО СЛИЗУ ПРИ ФОТОДИНАМІЧНІЙ ТЕРАПІЇ НЕСПЕЦИФІЧНИХ БАКТЕРІАЛЬНИХ ВУЛЬВОВАГІНІТІВ І ЦЕРВІЦІТІВ

О.В. Доленко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Проведено дослідження факторів локального гуморального імунітету (імуноглобулінів класів А, М, G), секреторного імуноглобуліну А (sIgA), лізоциму цервікального слизу у 65 жінок репродуктивного віку. У 88,6 % хворих з діагностованим неспецифічним бактеріальним вульвовагінітом після фотодинамічної терапії відмічалось підвищенням рівня sIgA та лізоциму, що свідчить про високу ефективність методу.

Ключові слова: фотодинамічна терапія, неспецифічний бактеріальний вульвовагініт, гуморальний імунітет, імуноглобулін.

Вагінальні інфекції відносять до найбільш поширених захворювань жіночих статевих органів. Вагініти у жінок репродуктивного віку зумовлені бактеріальними інфекціями (40–50 %), вульвовагінальним кандидозом (20–25 %) і трихомоніазом (10–15 %) [1–3]. У 15–20 % пацієнток відмічається поєднання декількох збудників інфекції (мікст-форми).

Можливість виникнення і ступінь вираженості запальних процесів жіночої статевої системи, у тому числі вагінітів і цервіцитів, залежить від стану вагінального біоценозу. Відомо, що вагінальний мікробіоценоз у жінок репродуктивного віку складається з постійно присутніх (існуючих) і транзиторних мікроорганізмів.

Нормальний мікробіоценоз піхви, який характеризується чіткою естрогенною залежністю, сприяє підтриманню високої здатності до самоочищення і є першою лінією захисту репродуктивної системи від інфекції. Другою лінією захисту є шийка матки. Наявність слизового секрету цервікального каналу, який містить велику кількість факторів локального імунітету – секреторного імуноглобуліну А та лізоциму, завдяки чому слиз має бактерицидні властивості, перешкоджає проникненню мікроорганізмів у порожнину матки. У фізіологічних умовах дві верхні третини цервікального каналу є стерильними.

Умови дезадаптації стають фоном для розвитку дисбіотичних процесів у вагінальному мікробіоценозі. Ступінь порушення може бути різноманітним і стосуватись як видового складу асоціатів, так і кількісного рівня кожного виду. Витиснення одним умовно-патогенним видом мікроорганізмів інших членів мікробної асоціації призводить до клі-

нічної симптоматики вагініту з вираженою лейкоцитарною реакцією, іншими ознаками запалення. Морфологічним проявом пошкоджувальної дії збудників є виникнення дистрофічних і некробіотичних змін у клітинах, які призводять до порушень обміну речовин в осередку запалення. Одночасно з пошкоджених клітин і макрофагів вивільнюються лізоцим і ферменти (протеаза, катепсина, продукти гліколізу). Останні ініціюють утворення простагландинів, які сприяють підвищенню проникності судин і подальшому розвитку запального процесу.

Імунорезистентність організму суттєво знижує тривале та безсистемне застосування антибіотиків, під впливом яких зникає нормальна мікрофлора кишечника, знижується антигенна відповідь, відповідальна за продукцію секреторного імуноглобуліну А. Крім того, відбувається пригнічення синтезу секреторного імуноглобуліну А у піхвовому секреті та цервікальному слизу.

Отже, захист організму від інфекції складається з послідовного включення в боротьбу зі збудниками факторів природної резистентності, ранньої індукційної та адаптивної (набутої) імунної відповіді.

До гуморальних факторів природної резистентності відносять імуноглобуліни (Ig) класів А, М, G, а також секреторний імуноглобулін А (sIgA), який синтезується плазмочитами інтерстиціальної тканини залоз і нейтралізує бактерії, тобто служить першим антибактеріальним бар'єром. Також секреторна система IgA впливає на процеси адсорбції та адгезії мікробних клітин до епітелію слизової оболонки, протидіючи проникненню патогенних мікроорганізмів у тканини.

Виникнення та прогресування інфекційно-запальних захворювань піхви та шийки матки залежать від стану місцевого гуморального імунітету, який проявляється у локальних клітинних і гуморальних реакціях епітелію піхви та шийки матки.

Таким чином, стан місцевого гуморального імунітету є одним з критеріїв ефективності протизапальної терапії.

Метою роботи було дослідження імуноглобулінів і лізоциму цервікального слизу у жінок репродуктивного віку при фотодинамічній терапії неспецифічних бактеріальних вульвовагінітів і цервіцитів.

Матеріал і методи. Обстежено 65 жінок репродуктивного віку (середній вік – 27,7 рока). Основну групу склали 35 жінок з діагностованим неспецифічним бактеріальним вульвовагінітом, з них у 15 (42,9 %) поєднувались два або більше збудників. Головними скаргами були: печія, свербіж зовнішніх статевих органів, рясні виділення з піхви, явища диспареунії. Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок.

Усі пацієнтки були обстежені за допомогою загальноклінічних, біохімічних, цитологічних і бактеріологічних методів, проводилася диференціальна діагностика із сексуально-трансмисивними захворюваннями (сифіліс, ВІЛ-інфекція, трихомоніаз, гонорея, хламідіоз), кольпоскопія, амінотест і рН-метрії піхвових виділень до початку, у динаміці та після лікування. Вивчення мікроекології піхви включало комплексну оцінку результатів культуральної діагностики і мікроскопії мазків вагінального секрету, забарвлених за Грамом. При культуральному дослідженні визначали родовий і кількісний склад мікробіоценозу піхви. Виділення та ідентифікація різних видів мікроорганізмів сімейства ентеробактерій, групи стафілококів, стрептококів, неферментуючих бактерій, грибів проводили загальноприйнятими уніфікованими бактеріологічними методами після кількісної оцінки (КОЕ в 1 мл), що дозволяють визначити їх етіологічну значущість. Під час дослідження враховували стан вагінального епітелію, наявність «ключових клітин», лейкоцитарної реакції, інтенсивність і тип фагоцитозу. Для оцінки біоценозу піхви використовували класифікацію, запропоновану Е.Ф. Кира [4].

Концентрацію імуноглобулінів класів А, М, G та sIgA цервікального слизу визначали методом простої радіальної імунодифузії з використанням антисироваток вітчизняного виробництва до окремих класів імуноглобулінів. Окремо здійснювали реакцію з антисироваткою до секреторного IgA. Рівень лізоциму в цервікальному слизу визначали

за допомогою турбідиметричного методу [5] із застосуванням ацетонового порошку культури *M. lysodeicticus*. Метод базується на здатності лізоциму, доданого до порошку тест-бактерій, здійснювати лізис останніх в одному й тому ж інтервалі часу. Цервікальний слиз збирали пастерівською піпеткою. Кількісну оцінку концентрації лізоциму здійснювали шляхом побудови калібрувальної кривої, з урахуванням концентрацій ферменту 2, 4, 6, 8 мкг у пробі. Результати проб оцінювали по калібрувальній кривій та виражали у міліграмах лізоциму на мілілітр проби (мг/мл або г/л).

Отримані результати статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. При дослідженні рівнів імуноглобулінів класів А, М, G, sIgA та лізоциму у жінок з неспецифічними бактеріальними вульвовагінітами виявлено значне зниження концентрації sIgA [(0,25±0,08)г/л], що свідчить про порушення синтезу секреторного компонента епітеліальними клітинами. У 13 (37,1 %) жінок було виявлено значне підвищення вмісту IgG [(0,51±0,02) г/л] відносно показників контрольної групи [(0,17±0,03) г/л], що вказує на хронічний перебіг захворювання та свідчить про імунну відповідь організму на присутність інфекційного агента. У 22 жінок (62,9 % випадків) діагностовано гостру стадію захворювання. Рівень IgA практично не відрізнявся від аналогічного в контрольній групі [(0,11±0,01) г/л проти (0,14±0,03) г/л]. Рівень лізоциму у жінок з неспецифічним бактеріальним вульвовагінітом був значно нижчим, ніж в контрольній групі [(0,12±0,04) г/л проти (0,173±0,05) г/л].

Після проведення фотодинамічної терапії за методикою [6] відзначено зростання концентрації sIgA більш ніж удвічі [до (0,61±0,09) г/л], що дає докази відновлення порушеного синтезу секреторного компонента. У жінок з хронічним перебігом бактеріального вульвовагініту відзначалася тенденція до зниження вмісту IgG [(0,43±0,04) г/л] відносно показників контрольної групи [(0,17±0,03) г/л]. Рівень IgA залишився практично незмінним і відрізнявся від показників у контрольній групі [(0,12±0,01) г/л проти (0,14±0,03) г/л]. Суттєвих змін після застосування фотодинамічної терапії зазнав рівень лізоциму. Так, у 31 жінки (88,6 %) відмічалася його значне підвищення [до (0,164±0,03) г/л], що доводить позитивний протизапальний та імуностимулюючий ефект фотодинамічної терапії. У 4 жінок (11,4 %) помітних змін не виявлено (таблиця). Це можна трактувати як наявність глибоких

Рівень імуноглобулінів і лізоциму цервікального слизу у жінок основної групи до лікування та після фотодинамічної терапії, (M±m) г/л

Група	Період	sIgA	IgA	IgG	Лізоцим
Основна (n=35)	До лікування	0,25±0,08	0,11±0,01	0,51±0,02	0,120±0,040
	Після лікування	0,61±0,11	0,12±0,01	0,43±0,04	0,164±0,030
Контрольна(n=30)	–	0,64±0,13	0,14±0,03	0,17±0,03	0,173±0,050

Примітка. $p < 0,05$; відмінності показників основної групи до та після лікування, а також між даними основної та контрольної груп статистично достовірні.

порушень факторів неспецифічної імунорезистентності.

З огляду на отримані результати можна вважати проведення подальших досліджень впливу фотодинамічної терапії доцільним і перспективним.

Висновки

1. Зниження рівнів sIgA та лізоциму у цервікальному слизу, а також підвищення рівня IgG свідчить про порушення імунної

відповіді організму жінок з неспецифічними бактеріальними вульвовагінітами. При цьому рівні IgA практично не змінювались.

2. Після застосування фотодинамічної терапії відмічалася суттєва різниця показників місцевого імунітету, що проявилось підвищенням рівня sIgA більш ніж удвічі та лізоциму у 1,5 раза. Це свідчить про високу ефективність фотодинамічної терапії (88,6 %) при лікуванні неспецифічних бактеріальних вульвовагінітів у жінок репродуктивного віку.

Література

1. Анкирская А.С. Неспецифические вагиниты. Клин. микробиол. и антимикроб. терапия 2000; 2 (17): 25–29.
2. Патология влагалища и шейки матки. Под ред. В.И. Краснопольского М.: Медицина, 1997. 272 с.
3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции. Иммунология 2000; 1: 61–64.
4. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье. Журнал акушерства и женских болезней 1999; 2. 48: 71–78.
5. Мотавкина М.С., Ковалев В.Н., Шаронов А.С. Микрометод количественного определения лизоцима. Лаб. дело 1979; 12: 722–724.
6. Патент 10637U. UA. Спосіб підвищення чутливості патогенної мікрофлори в умовах in vitro. В.В. Грищенко, С.Н. Ромаєв, О.В. Доленко, М.І. Хвисьюк. Опубл. 15.11.2005. Бюл. № 11.

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И ЛИЗОЦИМА ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВУЛЬВОВАГИНИТОВ И ЦЕРВИЦИТОВ О.В. Доленко

Проведено исследование факторов локального гуморального иммунитета (иммуноглобулинов классов А, М, G), секреторного иммуноглобулина А (sIgA), лизоцима цервикальной слизи у 65 женщин репродуктивного возраста. У 88,6 % больных с диагностированным неспецифическим бактериальным вульвовагинитом после фотодинамической терапии отмечалось повышение уровня sIgA и лизоцима, что свидетельствует о высокой эффективности метода.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, неспецифический бактериальный вульвовагинит, гуморальный иммунитет, иммуноглобулин.

SIGNS OF IMMUNOGLOBULINES AND LYSOCYME OF CERVICAL LIQUID IN FERTILE WOMEN WITH NON-SPECIFIC BACTERIAL VULVOVAGINITIS AND CERVICITIS TREATED USING PHOTODYNAMIC METHOD O.V. Dolenko

The investigation of factors of local humoral immunity, secretory immunoglobulin A (sIgA) of cervical liquid in 65 fertile women was done. After PDT in 88,6 % patients with diagnosed non-specific bacterial vulvovaginitis fixed increasing of sIgA level and lysocyme. It testifies for high PDT method efficiency.

Key words: photodynamic therapy, non-specific bacterial vulvovaginitis, humoral immunity, immunoglobulin.

Поступила 14.04.06

УРОЛОГІЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТІЙНОГО АМБУЛАТОРНОГО ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ В ЛІКУВАННІ ТЕРМІНАЛЬНОЇ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

*В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва**Харківський державний медичний університет**Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала*

Наведено дані про замісну ниркову терапію методом постійного амбулаторного перитонеального діалізу (ПАПД). Показана ефективність застосування ПАПД у хворих з термінальною хронічною нирковою недостатністю. Дані рекомендації з використання ПАПД в умовах діалітичних центрів.

Ключові слова: перитонеальний діаліз, хронічна ниркова недостатність, замісна ниркова терапія, якість життя пацієнтів.

До відомих на сьогодні методів лікування термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН) відносяться програмний гемодіаліз, постійний амбулаторний перитонеальний діаліз і трансплантація нирки. На практиці кожний з цих методів може зберегти життя хворого: утрачену функцію власних нирок протягом багатьох років виконуватиме трансплантована нирка. Лікування цими методами довічне і відноситься до найбільш коштовних видів спеціалізованої медичної допомоги. Рівень застосування названих технологій вважається одним з показників розвитку медицини в державі. Рік життя одного діалітичного хворого в розвинутих країнах коштує до 70 000 доларів США. При наявності достатнього рівня матеріально-технічного забезпечення, високому професіоналізмі фахівців можливе продовження достатньо активного життя пацієнта в середньому на 10–12 років, що багато в чому залежить і від хворого. В Україні і число таких хворих, і вартість їхнього лікування менше, ніж в інших країнах світу, проте цей діагноз вже є менш фатальним, ніж 15–20 років тому. Забезпеченість діалізом (число тих, що отримують це лікування на 1 млн населення) у Росії складає 36 чоловік, в Україні – 3, у той час як в Японії – 1800, США – 1300. Основна причина таких розходжень зв'язана з економічними можливостями держави.

Сьогодні у світі більше 100 тис. хворих із ХНН одержують перитонеальний діаліз [1]. В абсолютному виразі ці цифри розподіляю-

ться так: США – 32 тис., Європа – 30 тис., Японія – 15 тис., Тайвань – 10 тис. У загальному числі діалітичних хворих частка тих, що одержують перитонеальний діаліз, у США складає 15,8 %, Великобританії – 45 %, Канаді – 36 %, Австрії – 31 %, Швеції – 26 %, Ізраїлі – 20 %. Отже, в економічно розвинутих країнах перитонеальний діаліз використовується достатньо широко. На жаль, в Україні проблема замісної допомоги і забезпеченості діалізом залишається гострою із-за значної вартості програми лікування цих пацієнтів. Але після виходу спільного наказу АМН і МОЗ України від 30.09.2003 р. № 65/462 «Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю» з метою реформування медичної допомоги пацієнтам з патологією нирок в Харківській області була створена система надання високоспеціалізованої допомоги від первинної медико-санітарної ланки, спеціалізованої амбулаторної і стаціонарної медичної допомоги до відділень замісної ниркової терапії (перитонеальний діаліз, гемодіаліз і трансплантація нирки).

Перитонеальний діаліз належить до числа методів замісної ниркової терапії, при якому в якості діалітичної мембрани використовується очеревина. Метод доступний, не вимагає придбання дорогого устаткування і набув за останні 2,5 роки популярності в Харківській області у зв'язку з дальністю відстані між діалітичним центром і районами, де мешкають пацієнти, що потребують замісної ниркової терапії (рис. 1).



Рис. 1. Схема надання нефрологічної допомоги в Харківській області

Програма перитонеального діалізу для лікування хворих із ХНН була вперше організована на базі нефрологічного відділення обласного клінічного центру урології і нефрології (ОКЦУН). У відділенні діє спеціальний санітарно-епідемічний режим, що забезпечує зниження мікробного контакту. У блоці концентруються хворі на ХНН, яким планується лікування перитонеальним діалізом, а також хворі, які знаходяться на перитонеальному діалізі і надходять на стаціонарне лікування за плановими чи ургентними показаннями. Тут же проводиться навчання хворих методиці проведення процедури перитонеального діалізу. У штатний розклад уведено хірург, лікарі-нефрологи і дві медичні сестри, що пройшли стажування в Санкт-Петербурзькому і Московському нефрологічних центрах. На базі реанімаційного відділення ОКЦУН організований цілодобовий пост для невідкладної нефрологічної реанімації.

Для оптимізації лікувально-діагностичного процесу у хворих із ХНН, що одержують замісну ниркову терапію методом перитонеального діалізу, були розроблені і впроваджені комплекси сучасного клініко-лабораторного обстеження, малоінвазивних оперативних втручань при хірургічних захворюваннях в процесі процедури перитонеального діалізу (грижі передньої черевної стінки, холецистити тощо), а також ефективні і безпечні схеми лікування ускладнень ХНН і супутньої патології (артеріальна гіпертонія, анемія, остеопатія).

Метою дослідження було вивчення ефективності лікування методом постійного амбулаторного перитонеального діалізу (ПАПД) хворих із термінальною ХНН в умовах нефрологічного відділення.

Матеріал і методи. За період з 2003 по 2006 р. під спостереженням знаходилися 42 пацієнти з термінальною ХНН, з приводу якої проводилася замісна ниркова терапія (рис. 2). Чоловіків було 17 (40,5 %), жінок – 25 (59,5 %). Середній вік пацієнтів – $(43,1 \pm 1,2)$ роки. Період спостереження – $(24,0 \pm 3,5)$ міс. Серед хворих, що отримували перитонеальний діаліз, хронічний гломерулонофрит був у 22 пацієнтів (52,4 %), хронічний пієлонефрит – у 11 (26,2 %), цукровий діабет – у 7 (16,7 %), гіпертонічна хвороба – у 2 (4,8 %) пацієнтів. У всіх пацієнтів були відсутні ознаки триваючої або перенесеної в минулому НВІ-інфекції. Загальноклінічні дослідження і соматичний статус пацієнтів відповідав ХНН IV ст., при якій була показана замісна ниркова терапія методом ПАПД. Хворі значились у листі очікування на замісну ниркову терапію.

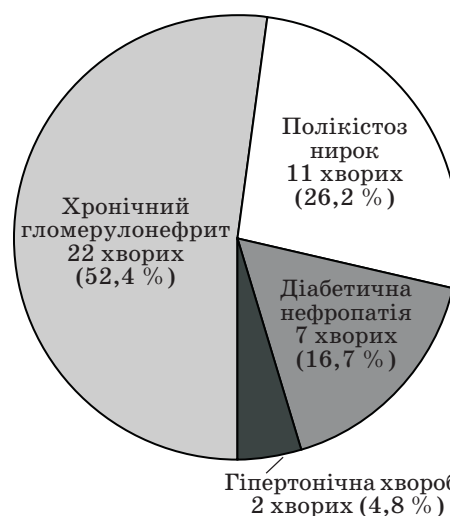


Рис. 2. Розподіл пацієнтів, що отримують перитонеальний діаліз

З метою підготовки до ПАПД в умовах операційної хірургічним методом у черевну порожнину імплантувався прямий силіконовий катетер із двома манжетами, що з'єднувався з перехідною трубкою із замком для приєднання Y-подібної системи «Ультрабег» фірми «Baxter», США, що дозволяло забезпечити захист черевної порожнини від інфікування.

Склад діалізуючих розчинів був наступним: концентрація глюкози (%) – 1,36; 2,27 і 3,86; електrolітний склад (г/л): натрію хлорид – 5,38; натрію лактат – 4,48; кальцію хлорид – 0,184; магнію хлорид – 0,05.

Вихідні транспортні властивості очеревини характеризувалися за результатами тесту перитонеальної рівноваги (за PET), який виконувався через 1 міс після початку ПАПД за методикою [2]. Відповідно оцінювалося D/p креатинину після 4-годинної експозиції в черевній порожнині 2,0 л діалізуючого розчину з концентрацією глюкози 2,27 %. Залишкова функція нирок до початку ПАПД оцінювалася за кліренсом креатинину, який розраховується за формулою Cockcroft – Gault [3].

Розчини з різним рівнем осмолярності підбиралися в залежності від залишкової функції нирок, площі поверхні тіла і властивостей очеревини пацієнта, яка визначалася за fastum PET-test [4].

Результати та їх обговорення. Дослідження протягом 27 міс показало ефективність лікування методом ПАПД хворих з термінальною ХНН, яким була показана замісна ниркова терапія та які значилися в листку очікування на замісну ниркову терапію в ОКЦУН. Поліпшилась якість їх життя. Відмічено зниження рівня сечовини з 25,9–63,2 до 9,2–20,3 г/л, креатинину – з 663,8–1622,5 до 501,5–855,4 ммоль/л.

Корекція анемії на початку процедури проводилася практично у 90 % пацієнтів еритропоетинами (рекормон фірми «Хоффман Ля Рош ЛТД») на тлі базисної терапії препаратами заліза, вітамінами. Надалі показники червоної крові у хворих нормалізувалися і не вимагали корекції, за винятком двох пацієнток з порушенням менструального циклу. Менструальний цикл відновився у 60 % пацієнток через 10–12 тижнів перебування на ПАПД. Уведення рекормону здійснювалося індивідуально хворим в дозі 100 ОД/кг ваги в тиждень підшкірно з наступним переходом на підтримуючу дозу 50 ОД/кг. Після застосування еритропоетинів кількість еритроцитів збільшилася до $(3,8 \pm 0,8) \cdot 10^{12}$ г/л, гемоглобіну – до $(102,0 \pm 5,5)$ г/л, гематокриту – до $(30,6 \pm$

$0,8)$ %, сироваткового заліза – до $(17,2 \pm 0,9)$ мкмоль/л, трансферину – до $(2,9 \pm 0,2)$ г/л, феритину – до $(87,0 \pm 0,9)$ нг/мл, кліренс креатинину склав $(56,8 \pm 0,99)$ ммоль/л.

Нутриційний статус коригувався підбором діалізного режиму і дієтою, збалансованою за споживанням білка з розрахунку 1 г/1 кг.

Показники білкового обміну мали тенденцію до поліпшення приблизно через $(18,0 \pm 5,2)$ тижнів від початку процедури, концентрація альбуміну в сироватці крові склала 35–60 г/л. Гіпертонія успішно коригувалася без прийому гіпотензивних препаратів у 30 % пацієнтів. Відмічено зниження артеріального тиску з 220/130 до 120/80 мм рт. ст. Маса хворих збільшилась з 42,5–65,0 до 82–102 кг. Швидкість клубочкової фільтрації знизилась з 9,3 до 0 мл/хв. Крім того, відмічений більш стабільний психічний стан хворих, що знаходяться на перитонеальному діалізі.

Після початку діалісної терапії якість життя пацієнтів поліпшилася: приблизно 30 % хворих продовжували працювати за спеціальністю, інші хворі, переважно жінки, успішно виконували домашню роботу.

Виживаність пацієнтів була досить ефективною: за два роки померли лише три хворих, причому причиною смерті в одному випадку був гранулематоз Вегенера, а в двох інших – судинні ускладнення цукрового діабету. Двом пацієнтам була пересаджена нирка, одна пацієнтка переведена на гемодіаліз у зв'язку з неможливістю продовження процедури за соціально-психічними умовами. До ускладнень слід віднести п'ять випадків діалізного перитоніту, що зареєстровані за два роки проведення даної процедури.

Висновки

Потенційними перевагами перитонеального діалізу при своєчасному старті діалісної терапії є краща схоронність залишкової функції нирок, відкладений судинний дотуп, кращий контроль маси тіла на більш ранній стадії хронічної ниркової недостатності, більш вільна дієта, що забезпечує кращий нутриційний статус, легкість збільшення дози для підтримки сумарного (ниркового і діалізного) КТ/V, поліпшення якості життя пацієнтів. Розвиток перитонеального діалізу дозволив забезпечити мешканців віддалених районів м. Харкова замісною нирковою терапією. Метод постійного амбулаторного перитонеального діалізу, завдяки простоті, зручності й ефективності, може бути широко впроваджений у практику ведення хворих з термінальною хронічною нирковою недостатністю, які мешкають на значній відстані від діалітичних центрів.

Література

1. *Rossert J.A., Wauters J.-P.* Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *NDT* 2002; (Suppl 1): 19–28.
2. *Twardowski Z.J., Nolph K.D., Kbanna R. et al.* Peritoneal equilibration test. *Perit. Dial. Bulletin Inc.* 1987; 1: 138–147.
3. *Wang T., Heimbucher O., Cbeng H.H., Bergstrom J., Lindholm B.* Does a high peritoneal transport rate reflect a state of chronic inflammation? *Perit. Dial. Bulletin Inc.* 1999; 19: 17–22.
4. *Wu C.H., Huang C.C., Huang J.Y.* High-flux peritoneal membrane is a risk factor in survival of CAPD patients. *Adv. Perit. Dial.* 1996; 12: 105–109.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТОЯННОГО АМБУЛАТОРНОГО ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА В УСЛОВИЯХ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева

Представлены данные о заместительной почечной терапии методом постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД). Показана эффективность применения ПАПД у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. Даны рекомендации по использованию ПАПД в условиях диализных центров.

Ключевые слова: перитонеальный диализ, хроническая почечная недостаточность, заместительная почечная терапия, качество жизни пациентов.

CHARACTERISTIC OF PERITONEAL DIALYSIS AS A METHOD OF TREATMENT OF CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

V.M. Lisovyi, N.M. Andonjeva

The article presents modern data about method of replacement renal therapy – permanent dispensary peritoneal dialysis (PDPD). The effectiveness of PDPD in patients with terminal chronic renal insufficiency is shown. The recommendations for usage of PDPD in centers of dialysis are given.

Key words: peritoneal dialysis, chronic renal insufficiency, replacement renal therapy, quality of life of the patients.

Поступила 12.04.06

ОНКОЛОГІЯ

КЛИНИКА РАКА ЯИЧНИКА

Т.В. Скрицкая

*Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский областной клинический онкологический диспансер*

Обследовано 358 больных раком яичника (РЯ) II–IV стадий. Установлено, что РЯ не имеет патогномоничных клинических симптомов. Основными симптомами заболевания являются боли внизу живота, потеря веса и общая слабость. Среди больных РЯ нерожавшие женщины составили 19,0 %, а «пик» заболеваемости приходится на период 51–70 лет.

Ключевые слова: рак яичника, клинические проявления, заболеваемость.

Ежегодно в мире регистрируется 170 тыс. новых случаев рака яичника (РЯ). Заболеваемость возрастает, а результаты лечения, несмотря на усовершенствование методов, остаются неудовлетворительными [1, 2]. Летальность больных РЯ на первом году после установления диагноза составляет 35 % [3]. Это связано с тем, что до настоящего времени отсутствуют этиопатогенетические критерии, которые могли бы служить основой для ранней диагностики и эффективного лечения заболевания [4, 5].

Отсутствие клинических симптомов начального опухолевого процесса в яичнике, а также четких представлений об этиологии и патогенезе этой болезни, агрессивное клиническое течение являются причиной того, что 75–80 % больных РЯ поступают в клинику с III–IV стадией опухолевого процесса, а обнаружение рака в начальных стадиях развития остается скорее исключением, чем правилом [1]. В связи с этим диагностика РЯ является одной из важнейших задач онкологии [6–9].

В настоящее время основными диагностическими методами для РЯ являются ректовагинальное исследование, ультразвуковое исследование малого таза и определение концентрации СА-125 в крови [3, 8, 10]. Однако роль данных методов в диагностике до сих пор не установлена, в связи с чем проводятся рандомизированные исследования [2]. Роль жалоб в постановке диагноза РЯ, по данным большинства авторов, не имеет существенного значения. Однако некоторые исследователи указывают на необходимость использования жалоб как важного диагностического фактора [5, 6].

Целью данного исследования явилась оценка клинических проявлений РЯ, возрастных особенностей заболеваемости и сопутствующей гинекологической патологии.

Материал и методы. Проведен анализ данных обследования 358 больных РЯ II–IV (T2a-3cN0-1M0-1) стадий в возрасте от 25 до 79 лет, находившихся на лечении в гинекологическом отделении Харьковского областного клинического онкологического диспансера с 1995 по 2004 г. Результаты морфологических исследований показали преобладание больных с серозным раком (78,5 %). Вторым по частоте был диагностирован недифференцированный РЯ (8,9 %); реже встречался светлоклеточный (2,0 %), а муцинозный (5,9 %) и эндометриоидный (4,7 %) РЯ занимали промежуточное положение.

Результаты и их обсуждение. Распределение больных РЯ в зависимости от возраста представлено в таблице.

Как видно из данных таблицы, среди обследованных преобладали больные РЯ в воз-

*Распределение больных раком яичника
в зависимости от возраста*

Возраст больных, лет	Количество больных	
	абс. ч.	%
20–30	14	3,9
31–40	48	13,4
41–50	70	19,5
51–60	118	33,0
61–70	89	24,9
71–79	19	5,3
Всего	358	100,0

расте 51–60 и 61–70 лет, удельный вес которых составил 57,9 %, больные до 40 лет составили 17,3 %. Следовательно, «пик» заболеваемости РЯ приходится на физиологический период женщин, соответствующий пре- и постменопаузе. Количество больных РЯ в возрасте до 50 лет, то есть наиболее трудоспособных и согласно данным литературы наиболее часто осматриваемых гинекологом, составляет 36,8 %.

Среди обследованных больных было 122 (34,1 %) женщины репродуктивного периода, 64 (17,9 %) климактерического и 172 (48,0 %) менопаузального периода, то есть преобладали больные РЯ в менопаузе.

Распределение больных РЯ с учетом генеративной функции и варианта бесплодия было следующим: нерожавшие женщины – 68 (19,0 %), рожавшие – 290 (81,0 %); а с учетом репродуктивной функции – одни роды были у 120 (33,5 %); двое родов – у 133 (37,2 %); трое – у 35 (9,7 %); четверо – у 2 (0,6 %).

Менструальная функция больных РЯ и сроки наступления менархе не отличались от таковых у здоровых женщин, и у 98,0 % (351) больных был нормальный менструальный цикл.

Суммируя полученные данные, можно отметить следующие симптомы и их частоту. Так, боли внизу живота (257 больных; 71,8 %) возникают уже при довольно значительных размерах опухолей (71,8 %), и даже при наличии диссеминации метастазов в брюшной полости клиника заболевания имеет «стертый» характер, выражающийся в «дискомфорте», чувстве распирания живота. При этом необходимо учитывать, что 79 % больных РЯ к моменту установления диагноза имели уже III или IV стадию заболевания. Потеря веса (218 больных; 60,1 %) и общая слабость (211 больных; 58,9 %), несмотря на высокую частоту встречаемости, практически никогда не являлись причинами, заставляющими больных обратиться к врачу. Это обусловлено не только малой выраженностью данных клинических проявлений, но и отсутствием онконастороженности населения, поскольку данные симптомы, наряду с болевым компонентом, являются основными признаками злокачественного процесса. Общая слабость при РЯ, в отличие от аналогичного симптома при раке желудка и толстой кишки, не сопровождается и не связана с анемией (3 больных; 0,8 %).

Основной причиной увеличения объема живота (142 больных; 39,7 %) являлось накопление асцитической жидкости в брюшной полости. Наличие асцита и количество асцитической жидкости не являются признаками распространенного ракового процесса,

поскольку асцит может быть и при Ic стадии заболевания и при доброкачественных опухолях яичника, однако к таким опухолям относятся прежде всего новообразования яичника неэпителиальной гистоструктуры (чаще всего текома). Асцит в большинстве случаев является симптомом распространенной формы РЯ, при которой также происходит потеря веса. Потеря веса больной происходит за счет уменьшения жировой клетчатки и мышечной массы, однако накопление асцита часто «компенсирует» изменение общей массы тела больной, что часто вводит женщин в заблуждение, и на вопрос о потере веса больные часто отвечают отрицательно. В то же время у больной имеются явные объективные симптомы раковой интоксикации, уменьшение тургора кожи из-за уменьшения жировой клетчатки и мышечной массы и связанное с этим уменьшение объема конечностей.

У 109 больных РЯ (30,4 %) асцит сопровождался экссудативным плевритом, наличие которого, несмотря на состояние первичной опухоли яичника (размеры, состояние капсулы, наличие имплантационных метастазов), трактуется как отдаленный метастаз (IV стадия заболевания). Для РЯ характерным является поражение плевры легкого с наличием экссудативного плеврита (одностороннее у 92 больных (84,4 %) или двустороннее у 17 (15,6 %), в то время как поражение паренхимы легкого встречается редко (2 больных; 0,55 %) – при крайне агрессивном течении заболевания (1 больная; 0,28 %) и/или признаках генерализации процесса (1 больная; 0,28 %).

Наличие асцита и плеврита сопровождается появлением одышки (132 больные; 36,9 %), которая связана с уменьшением объема легких, что при асците обусловлено высоким стоянием диафрагмы. Наличие экссудативного плеврита не является признаком инкурабельности больной. В ряде случаев экссудативный плеврит является первым симптомом РЯ, с которым больная госпитализируется в терапевтический стационар (36 больных; 27,2 % от всех больных с плевритом). Обязательным условием в данных случаях является цитологическое исследование плеврального выпота с целью уточнения его этиологии.

Наличие запора отмечено у 85 больных РЯ (23,7 %), однако широкая распространенность данного симптома среди населения из-за хронического колита, как правило, не настораживает больных. Причиной запора у больных РЯ в большинстве случаев (69 больных; 82,2 %) являлось сочетание колита с другими причинами, характеризующими особенности распространения опухолевого

процесса: прорастанием (реже – 3 больных; 3,5 %) или сдавливанием (чаще – 66 больных; 77,6 %) толстой кишки первичной опухолью, метастатически измененным большим сальником, метастазом в брыжейку кишки, наличием асцита, канцероматозом по брюшине кишки.

Уменьшение диуреза диагностировано у 61 больной (17 %) и было обусловлено раковой интоксикацией, снижением аппетита, потребления жидкости и накоплением асцита.

Таким образом, проведенные исследования показали, что РЯ не имеет патогномоничных клинических симптомов.

РЯ относится к опухолям, развивающимся из большого количества морфологических элементов, что и обуславливает разнообразие гистологических форм данного заболевания. Однако ни один из исходных морфологических элементов РЯ не относится к гормонопродуцирующим тканям, что является одной их главных причин отсутствия явлений гиперэстрогении и связанного с этим симптома маточного кровотечения [10]. Кровянистые выделения из половых путей при РЯ выявлены у 5 больных (1,4 %) и были обусловлены преимущественно поражением маточных труб и забросом крови в матку (4 больных; 1,1 %) и значительно реже (1 больная; 0,3 %) связаны с прорастанием опухоли всех слоев матки. Отсутствовали какие-либо жалобы у 36 (16,9 %) больных.

Из фоновых и сопутствующих патологий женской репродуктивной сферы у больных РЯ наиболее часто встречались хронический воспалительный процесс в придатках матки у 64 больных (17,9 %), миома матки у 59 (16,5 %), гиперпластические процессы эндометрия у 20 (5,7 %), различные формы мастопатии у 14 (3,9 %), эндометриоз у 12 (3,4 %) больных. В целом сопутствующая гинекологическая патология отмечалась у 86 больных РЯ (24,0 %).

Анализ выраженности фоновой и сопутствующей патологии женской репродуктивной сферы у больных РЯ показал, что в абсолютном большинстве миома матки имела размеры до 7 недель беременности – (48 больных (81,4 %)); 8–10 недель – у 9 (15,3 %) и лишь у 2 больных (3,3 %) размеры матки превышали 10 недель.

Из 64 больных, перенесших хронический воспалительный процесс в придатках матки, стационарное лечение проводилось лишь у 17 (26,6 %). Антибактериальную терапию при обострениях воспалительного процесса получала 21 (32,8 %) больная, а противовоспалительную терапию без использования антибактериальных средств – 38 больных (68,2 %).

Проводя оценку степени выраженности гиперпластических процессов эндометрия, установили, что из 20 больных железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия были диагностированы соответственно у 10 (50 %) и 9 (45 %) больных и у одной больной (5 %) была отмечена атипичная гиперплазия эндометрия. Лечение было проведено у 3 (15 %) больных и включало синтетические прогестины.

Ни у одной из больных РЯ, имевших сопутствующие мастопатию и эндометриоз, системного лечения не проводилось.

Таким образом, сопутствующая гинекологическая патология у больных РЯ отмечалась в 25,7 % случаев (92 больные). Наиболее часто встречались хронический воспалительный процесс в придатках матки, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия и реже – различные формы мастопатии и эндометриоз. В абсолютном большинстве случаев миома матки имела размеры до 7 недель беременности, а среди больных, перенесших хронический воспалительный процесс в придатках матки, антибактериальную терапию получали лишь 32,8 %. Из гиперпластических процессов эндометрия в 95 % случаев были диагностированы железистая и железисто-кистозная гиперплазия, а патогенетического лечения больные не получали.

При изучении наследственности установлено наличие онкологических заболеваний у близких родственников у каждой пятой больной РЯ, что составило 71 (19,8 %) наблюдение, из них у 21 (5,9 %) больной родственники имели злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, у 11 (3,1 %) – рак молочной железы, у 9 (2,5 %) – РЯ, у 30 (8,4 %) – злокачественные опухоли других локализаций. У 287 пациенток (80,2 % случаев) онкологический наследственный анамнез отягощен не был.

Выводы

1. «Пик» заболеваемости раком яичника приходится на период 51–70 лет и составляет 57,9 %. Среди больных раком яичника нерожавшие женщины составили 19,0 %.

2. Рак яичника не имеет патогномоничных клинических симптомов. Ведущими симптомами являются боли внизу живота, потеря веса и общая слабость, частота проявления которых составляет 60–71 %.

3. Сопутствующая гинекологическая патология у больных раком яичника отмечалась в 25,7 % случаев, а наиболее часто встречались хронический воспалительный процесс в придатках матки и миома матки.

Литература

1. Шалимов С.А., Федоренко З.П., Гулак Л.О. Структура заболеваемости населения Украины злокачественными новообразованиями. Онкология 2001; 2–3: 91–95.
2. Урманчеева А.Ф., Мешкова И.Е. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников. Практ. онкол. 2000; 4: 7–13.
3. Жордания К.И. Роль опухолеассоциированных маркеров в диагностике и лечении рака яичников. Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. М.: Клевер принт, 2001: 58–65.
4. Воробьева Л.И. Органосохраняющие и щадящие методы лечения больных с опухолями женских половых органов. Онкология 2001; 2–3: 181–185.
5. Barber H., Karmaf N. New frontiers in ovarian cancer diagnosis and management. Gynecol. Oncol. 2003; 65: 127–141.
6. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 464 с.
7. Панченко И.В., Богатырев В.Н., Козаченко В.П. и др. Опыт применения клинических и биологических факторов прогноза у больных раком яичников. Практ. врач 2002; 3: 35–38.
8. Burke H.V., Henson D.E. Evaluating prognostic factors. СМЕ J. Gynecol. Oncol. 2002; 3: 221–227.
9. McCluskey Li., Dubeau L. Biology of Ovarian Cancer. Current Opinions in Oncol. 1997; 9: 465–470.
10. Fox H., Wells M. Histopathology of epithelial ovarian cancer with particular reference to prognostic factors. СМЕ J. Gynecol. Oncol. 1999; 4, 2: 142–150.

КЛІНІКА РАКУ ЯЄЧНИКА

Т.В. Скрицька

Обстежено 358 хворих на рак яєчника (РЯ) II–IV стадій. Встановлено, що РЯ не має патогномічних клінічних симптомів. Основними симптомами захворювання є біль внизу живота, втрата ваги і загальна слабкість. Серед хворих РЯ жінки, що не народжували, склали 19,0 %, а «пік» захворюваності припадає на період 51–70 років.

Ключові слова: рак яєчника, клінічні прояви, захворюваність.

OVARIAN CANCER CLINICS

Т.В. Skrytskaya

358 patients with ovarian cancer (OC) of II–IV stages have been examined. It has been determined that OC produces no pathognomic clinical symptoms. The basic OC symptoms comprise lower abdomen aches, weight loss and general asthenia. Among the patients examined, nonporous women percentage amounted to 19,0 %, whereas the disease's «age peak» was defined as age range 51 – 70.

Key words: ovarian cancer; clinical symptoms; disease rate.

Поступила 16.02.06

СТОМАТОЛОГІЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА
В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ СИМПТОМОКОМПЛЕКСА
НЕПЕРЕНОСИМОСТИ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ*А.Ю. Никонов**Харьковский государственный медицинский университет*

У 46 пациентов с установленной непереносимостью к металлическим ортопедическим конструкциям исследованы показатели перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты. Использовано лечение больных по двум схемам – ацетилсалицилатом и тиотриазолином. Доказано, что тиотриазолин имеет более широкий спектр лечебного влияния, а именно антиоксидантный и мембраностимулирующий. Его использование при лечении симптомокомплекса непереносимости металлических зубных протезов позволило устранить клинические проявления патологического состояния.

Ключевые слова: тиотриазолин, антиоксидантная защита, непереносимость металлов.

Заболевания, обусловленные материалами зубных протезов, в последнее время занимают значительное место в клинике ортопедической стоматологии [1]. Зубной протез в виде сплава металлов в полости рта может подвергаться как механическим, так и электрохимическим процессам, что в свою очередь приводит к металлотоксикозам [2, 3].

Одним из центральных звеньев патогенеза металлотоксикозов является нарушение прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, проявляющееся чрезмерной активацией свободнорадикальных процессов с последующим срывом регуляции процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах гепатоцитов. Вследствие модификации продуктами ПОЛ активности мембраносвязанных ферментов и состояния матрицы клетки паренхимы происходят структурно-функциональные нарушения этих биосубстратов, что в конечном итоге может приводить к их гибели [4].

Перспективным направлением лекарственной коррекции нарушений, связанных с непереносимостью сплавов (металлотоксикозов), следует считать включение в фармакотерапию мембранопротекторных средств с выраженной антиоксидантной активностью [2, 5]. Среди таких средств заслуживает особого внимания препарат «Тиотриазолин» («Галичфарм», Львов). Экспериментальными исследованиями доказана его выражен-

ная противовоспалительная и анаболическая активность, которая способствует процессам регенерации клеток печени и свидетельствует о его антиоксидантной активности [5–7]. Однако клинические аспекты использования тиотриазолина в клинике ортопедической стоматологии до настоящего времени не изучались.

Целью работы было изучение влияния тиотриазолина на показатели ПОЛ и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) и разработка методического подхода к использованию тиотриазолина у больных с непереносимостью металлических ортопедических конструкций.

Материал и методы. Под динамическим и клиническим наблюдением находилось 46 пациентов с явлениями непереносимости конструкционных металлов (21 мужчина и 25 женщин), из них у 13 в полости рта были штампованно-паянные конструкции с нитрид-титановым покрытием (замещение больших дефектов зубных рядов верхней и нижней челюстей); у 27 – комбинация из цельнолитых и штампованно-паянных конструкций, у 16 – цельнолитые конструкции зубных протезов без нитрид-титанового покрытия. Средний возраст пациентов составил 47,3 года.

Тиотриазолин назначали 23 пациентам по 0,1 г 3 раза в день на протяжении 21 дня. Еще 23 пациентам назначали ацетилцесте-

ин 600 мг 1 раз в день в течение 21 дня [2]. Была также выделена группа практически здоровых пациентов, состоящая из 15 человек. В начале и после курса лечения определяли уровень билирубина в сыворотке крови [8], аспартат- и аланинаминотрансферазную (АсАТ и АлАТ) активность [9]. Активность АОЗ устанавливали по концентрации в сыворотке крови церулоплазмину (ЦП) и трансферрина (ТФ) [10], уровней сульфгидрильных SH групп в сыворотке крови [11]. Состояние ПОЛ оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [12].

Полученные данные статистически обработали с использованием критериев Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни, Вилкоксона и критерия знаков.

Результаты. Установлено, что степень проявлений непереносимости конструкционных металлов в полости рта зависит от количества металлических включений и их разнородности. Большинство пациентов отмечали жжение языка, гиперсаливацию, явления глоссалгии, парестезии, возникающие сразу после фиксации металлических протезов. К клиническим проявлениям добавлялись раздражительность, головные боли и плохой сон.

В группе пациентов, которых лечили тиотриазолином отмечены положительные тенденции в проявлениях металлотоксикоза. Так, большинство больных уже через 5–6 суток отмечали уменьшение жжения языка и явлений глоссалгии, показатели саливации приходили в норму, улучшалось общее состояние. Полное исчезновение клинических симптомов наблюдалось на 18–20-е сутки у всех пациентов данной группы.

Положительная динамика изменений у больных, которые получали тиотриазолин проявилась достоверным снижением концентрации общего билирубина, а также активности АсАТ и АлАТ (табл. 1).

Таблица 1. Изменения уровня билирубина и аспартат- и аланинаминотрансферазной (АсАТ и АлАТ) активности у пациентов с токсико-химическими стоматитами

Показатель	Практически здоровые	Контроль (лечение ацетилцистеином)		Лечение тиотриазолином	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Билирубин, мкмоль/л					
общий	18,06±0,20	26,84±6,58	23,41±5,75*	24,47±6,70	18,35±1,82**
прямой	6,88±0,45	14,23±3,34	12,99±2,36*	14,05±5,00	10,26±1,30**
непрямой	11,18±0,55	12,61±3,70	10,42±3,81*	10,42±2,32	8,09±1,08**
АсАТ, ммоль/л·ч	0,31±0,02	0,75±0,21	0,63±0,24*	0,93±0,21	0,53±0,17 [#]
АлАТ, ммоль/л·ч	0,49±0,01	0,93±0,20	0,76±0,20**	0,90±0,27	0,48±0,15 [#]

Примечание. * p<0,05; **p<0,01; [#] p<0,001 в сравнении с показателями до лечения. Здесь и в табл. 2.

В группе пациентов, которые получали ацетилцистеин, динамика изменений клинических проявлений металлотоксикоза была значительно меньшей.

Изменения концентрации общего и непрямого билирубина и снижение активности АсАТ и АлАТ были незначительными, их уровень практически не отличался от первоначального.

В контрольной группе наблюдений показатель активности АсАТ уменьшился на 16 %, АлАТ – на 18,2 %. Таким образом, анализ биохимических показателей свидетельствует об эффективности применения тиотриазолина при лечении непереносимости металлических конструкционных сплавов, связанной с их токсико-химическим воздействием.

Анализ состояния АОЗ и ПОЛ показал, что у пациентов с металлотоксическими проявлениями имели место изменения показателей липопероксидации (табл. 2).

Наиболее существенным было увеличение концентрации ЦП на 24,9 % у лиц с большим количеством металлических ортопедических конструкций с нанесением нитрид-титанового покрытия.

Концентрация ТФ достоверно уменьшилась у пациентов всех обследуемых групп и была на 35,29 % (p<0,001) ниже, чем в группе практически здоровых пациентов.

Говорить о состоянии антиоксидантной системы можно по показателю соотношения ЦП и ТФ. Наиболее высокие показатели обнаружены у пациентов с большим количеством металлических ортопедических конструкций с проявлениями токсико-химического стоматита.

Важную роль в антиоксидантном статусе организма играют SH-группы. В наших исследованиях было отмечено снижение данного показателя у лиц, страдающих непереносимостью металлических сплавов.

Концентрация МДА в крови увеличивалась на 20,55 % по сравнению с нормой.

Таблица 2. Показатели антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у пациентов с токсико-химическими стоматитами

Показатель	Практически здоровые	Контроль (лечение ацетилцистеином)		Лечение тиотриазолином	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЦП, усл. ед.	28,55±0,76	38,02±2,16	34,93±2,31*	37,95±1,52	28,94±2,12 [#]
ТФ, усл. ед.	0,17±0,02	0,11±0,01	0,12±0,01	0,11±0,01	0,12±0,01
ЦП/ТФ	169,88±22,06	331,38±40,97	288,26±30,37**	349,48±15,62	230,69±45,88 [#]
SH-гр., ммоль/л	1,56±0,15	1,24±0,10	1,27±0,09	1,20±0,10	1,29±0,10
МДА, ммоль/л	72,94±0,76	91,81±7,30	87,86±6,27*	90,06±9,01	76,02±5,42**

При развившейся клинической картине токсико-химических стоматитов (металлотоксикозов) в целом имеет место снижение антиоксидантного резерва организма пациента и интенсификация процессов ПОЛ, а степень выраженности этих изменений в двух противодействующих системах зависит от активности клиники.

Анализ влияния тиотриазолина, применяемого при лечении токсико-химических стоматитов, вызванных непереносимостью к конструкционным сплавам металлов, на процессы окисления липидов и состояние антиоксидантной системы показал следующие закономерности.

Концентрация ЦП в группе пациентов, которые принимали тиотриазолин, уменьшилась на 23,74 % ($p < 0,001$). Несколько повысилась концентрация ТФ как в группе пациентов, принимавших тиотриазолин, так и в контрольной группе. При этом показатель ЦП/ТФ в группе пациентов, которые принимали тиотриазолин, уменьшился на 33,99 %, в контрольной – всего лишь на 13,01 %. У пациентов, которым назначали тиотриазолин, отмечено повышение SH-групп на 6,97 %, в контрольной группе – лишь на 2,36 % ($p > 0,05$).

При лечении пациентов тиотриазолином наблюдали тенденцию к угнетению процессов ПОЛ.

Уровень МДА в исследуемой группе достоверно снизился с (90,06±9,01) до (76,02±5,92) ммоль/л ($p < 0,001$), в контрольной группе такая динамика не наблюдалась.

Использование тиотриазолина повышает резистентность клеточных мембран, что

и обуславливает снижение интенсивности процессов ПОЛ и активизирует системы АОЗ. ПОЛ является биохимическим процессом, который определяет структурно-функциональное состояние мембран клеток, на уровне которых реализуются механизмы адаптации организма к патологическому процессу. Регуляция липопероксидации осуществляется мощной системой АОЗ. И, на наш взгляд, взаимоотношения ПОЛ и АОС отображают явную картину патогенеза токсико-химических стоматитов, обусловленных непереносимостью конструкционных металлов.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности использования тиотриазолина при лечении токсико-химических стоматитов металлотоксического генеза, подтверждая его антиоксидантное, противовоспалительное и мембраностабилизирующее действие. При развитии химико-токсического стоматита, обусловленного непереносимостью металлических конструкционных материалов, когда нет возможности удалить данные ортопедические конструкции, целесообразно, на наш взгляд, рекомендовать использование тиотриазолина при лечении данного патологического состояния.

Выводы

1. Тиотриазолин является эффективным адаптогеном и гепатопротекторным препаратом. Показан при лечении пациентов с токсико-химическими стоматитами.

2. Тиотриазолин позволяет устранить симптомокомплекс токсико-химического стоматита и сохранить ортопедические металлические конструкции в полости рта.

Литература

1. Аллергия и другие виды непереносимости в стоматологии (этимология, патогенез, принципы лечения).: Метод. пособие. Под ред. А.И. Волошина. М., 1994. 89 с.
2. Напреева-Лаунерт А.В. Влияние материалов зубных протезов на органы, ткани и среды организма: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Омск, 1996. 18 с.
3. Онищенко В.С. Непереносність сплавів металів зубних протезів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1995. 43 с.

4. Mezes M., Pat A., Bartosiewwin G. Vitamin E content and lipid peroxidation of blood in some chronic inflammatory diseases. Acta physiol. 1987; 69, 1: 133–138.
5. Козько В.М., Мішанин В.А., Винокурова О.М. Використання тіотриазоліну в комплексному лікуванні гострих вірусних гепатитів. Врач. практика 2000; 3: 42–46.
6. Драговоз С.М. Новые гепатопротекторы: тиотриазолин и антраль. Харьк. мед. журн. 1995; 3–4: 82–83
7. Бабин Е.Ю., Лысенко Е.А., Савченкова Л.В. Сравнительная оценка состояния процессов перекисления липидов в различных структурах мозга при острой церебральной ишемии на фоне комбинированного применения ацелизина и тиотриазолина. Буков. мед. вісник 2001; 5.4: 141–145.
8. Плотичер С.М. Лабораторные диагностические исследования К.: Здоров'я, 1965. 514 с.
9. Лабораторные методы исследования в клинике. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 365 с.
10. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях. К.: Здоров'я, 1968. 137 с.
11. Фоломеев В.Ф. Фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови. Лаб. дело 1981; 1: 33–35.
12. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.М. Метод повышения интенсивности СРО липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. Лаб. дело 1981; 4: 209–211.

ВИКОРИСТАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ В ПАТОГЕНЕТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ СИМПТОМОКОМПЛЕКСУ НЕПЕРЕНОСНОСТІ МЕТАЛЕВИХ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ

А.Ю. Ніконов

У 46 пацієнтів з встановленою непереносністю металевих ортопедичних конструкцій досліджено показники перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантного захисту. Використано лікування хворих за двома схемами – ацетилсаліцилатом і тіотриазоліном. Доведено, що тіотриазолін має більш широкий спектр лікувального впливу, а саме антиоксидантний та мембраностимулюючий. Його використання при лікуванні симптомокомплексу непереносності металевих зубних протезів дозволило уникнути клінічних проявів патологічного стану.

Ключові слова: тіотриазолін, антиоксидантний захист, непереносність металів.

THE USE OF TIOTRYAZOLIN IN PATHOGENATIC TREATMENT FOR SYMPTOMOCOMPLEX OF ALLERGY TO METAL DENTURES

А.Ю. Ніконов

The indexes of peroxidation of lipids and the ferments activity of antioxidative protection at 46 patients with allergy to the metal orthopedic constructions was investigated. It was used the treatment of these patients with two schemes: acetilcystein and tiotryazolin. It was proved that tiotryazolin has the wider spectrum of treatment influence that is antioxidative and membranes stimulative effects. Its using during the treatment for symptomocomplex of allergy to metal dentures gave possibility to avoid the clinical manifestation of pathological state.

Key words: tiotryazolin, antioxidative protection, metal dentures gave possibility.

Поступила 09.03.06

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВЕЛИЧИНИ рН РОТОВОЇ РІДИНИ ДЛЯ ОСІБ, ЩО КОРИСТУЮТЬСЯ ЗНІМНИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ

Т.М. Михайленко

Івано-Франківський державний медичний університет

Розглянуто сучасну літературу з питань впливу величини рН ротової рідини на виникнення, протікання та профілактику патологічних процесів у ротовій порожнині осіб із знімними конструкціями зубних протезів. Звернено увагу на аналіз чинників, що викликають зміну кислотно-основної рівноваги в ротовій порожнині. Особливу увагу приділено методам вимірювання рН ротової рідини та приладам, що для цього використовують. Розглядаються невирішені перспективні питання розширення діагностичної інформативності величини рН ротової рідини у осіб із знімними конструкціями зубних протезів.
Ключові слова: *величина рН, ротова рідина, знімні протези.*

Реакцію середовища водного розчину характеризують водневим показником рН. Його використовують для різних фізіологічних рідин людини. Постійність концентрації водневих іонів є однією з істотних констант внутрішнього середовища організму. Визначення показника кислотно-основної рівноваги дозволяє встановити характер патологічних процесів, що протікають в організмі людини, та попередити їх виникнення.

Ротова рідина відіграє важливу роль в підтриманні гомеостазу в ротовій порожнині протягом усього життя людини. З точки зору процесів гомеостазу ротова рідина має буферну ємність і через те здатність зберігати значення рН у разі розведення, концентрування чи додавання незначної кількості кислоти чи лугу [1–4].

В якості діагностичного критерію показники рН використовують вже давно. Ще в 1890 р. Міллер доказав вплив кислотного фактора ротової порожнини на розвиток карієсу зубів. З тих пір і донині праці В.К. Леонтьєва (1978), О.В. Бурдіної, В.А. Румянцева (1988) висвітлюють результати вивчення рН змішаної слини у карієсрезистентних і карієсприятливих людей та вплив зміни показників рН на її насичення, перенасичення чи ненасичення гідроксіапатитом.

З інших досліджень відомо, що у осіб із хронічними неспецифічними захворюваннями слинних залоз на фоні гіпосалівації величина рН підвищується до $6,98 \pm 0,05$, що призводить до підвищення концентрації натрію і калію, і, як наслідок, спостерігається різке збільшення захворюваності карієсом [5].

Водневий показник ротової рідини є одним із чинників, що впливають на проникливість слизової оболонки ротової порожни-

ни для різних молекул – від неорганічних іонів до білків [6].

Визначення рН ротової рідини є інформативним методом у разі вивчення утворення кислоти із харчових продуктів. Зміна показників рН є індикатором у разі використання засобів, що пригнічують ацидогенну мікрофлору ротової порожнини [5, 7]. За показниками рН ротової рідини діагностують антимікробну ефективність середників на основі оксиду нітрату на періодонтальні бактерії [8].

У клініці ортопедичної стоматології під час діагностики гальванозів, оцінки якості сплавів одним із діагностичних критеріїв є також визначення зміни показників рН ротової рідини.

Вивчаючи явища непереносності сплавів металів зубних протезів, П.В. Леоненко проводив триразове за добу вимірювання рівня рН ротової рідини у осіб із таким станом [9]. Ним встановлено значні добові коливання величини рН від 6,1 до 8,4 ОД., що свідчило про зростання електрохімічної активності металевих включень.

Проводячи медико-біологічну оцінку дентальних сплавів, зокрема після багаторазового переплавлення, використовують динаміку та ступінь вираження змін рН у залежності від термінів дослідження та якості сплаву [10].

Фізіологічна зміна величини рН ротової рідини зумовлюється низкою чинників. Одні з них є постійно діючими в ротовій порожнині, інші – епізодично. Так, мікрофлора, ясенна рідина, зубні відкладення, зуби є невід'ємною постійною складовою ротової порожнини, а їжа, гігієнічні засоби, зубні протези, лікарські середники перебувають там тимчасово і тому лише в певній мірі вплива-

ють на значення рН. Найбільш сильним дестабілізуючим величину рН фактором вважають кислотопродукуючу активність мікрофлори ротової порожнини [11, 12].

Спостерігаються і добові коливання величини рН: вночі зменшується, вранці без змін, вдень зростає, ввечері менша, ніж вранці. Це пояснюється характером секреції слини під дією добової нейрогуморальної регуляції. Тимчасовий вплив на рН ротової рідини має і склад їжі (кисла чи солодка) та сам процес: натще — підвищується кислотність ротової рідини, а після прийому їжі зменшується.

Вивчено залежність рН ротової рідини від віку людини та характеру слиновиділення. Із зростанням віку показники рН знижуються; стимульована ротова рідина має діапазон змін рН 6,8–7,5, а нестимульована — 7,1 [13, 14].

Зважаючи на перераховані чинники, які впливають на рН ротової рідини у осіб, що не користуються знімними конструкціями зубних протезів, та враховуючи думки різних авторів, наводимо норму інтервалів величини рН: 6,5–6,9; 5,6–7,9; 6,8–7,5; \approx 7,2; 6,9–7,0 [1, 13–15, 11].

Особливість аналізу показників рН ротової порожнини у осіб, що користуються знімними конструкціями зубних протезів, визначається специфічністю створених умов у ротовій порожнині: повна або часткова відсутність зубів, знімний протез, зміна мікрофлори, температури [16–19]. І тому фактори, які у людей без знімних конструкцій зубних протезів постійно впливають на рН ротової рідини, відсутні у осіб з повною чи частковою втратою зубів, зокрема ясенна рідина, зубні відкладення, зуби. Показники рН ротової рідини у осіб із знімними конструкціями зубних протезів, як правило, визначаються складом мікрофлори, видом знімної конструкції, наявністю зубів, станом слизової оболонки протезного ложа, матеріалом знімного протезу та незнімної частини, наявністю супутньої патології, віковим аспектом і станом гігієни ротової порожнини та знімного протезу [20, 11]. Тому не виключено, що для таких пацієнтів є своя норма інтервалу показників рН. Дане твердження потребує подальшого вивчення. На жаль, у вивченій нами літературі немає подібних даних, і тому всі порівняння проводять із загальновідомими інтервалами показників рН.

Величина рН ротової рідини є змінною під час протікання процесів адаптації до часткових знімних пластинкових протезів. Спостерігається тенденція до зміщення в лужну сторону до 7,30–7,55, що пояснюється активацією центральної нервової системи [21]. Якщо у осіб із знімними конструкціями

зубних протезів виявлено ознаки запалення чи протезний стоматит, також спостерігається зміна рН у лужний бік: від 6,72 до 6,92 [22, 23].

Зниження величини рН ротової рідини в кислий бік свідчить про зростання грибкового заселення тканин протезного ложа. У разі збільшення терміну користування знімними конструкціями зубних протезів із пластмасовим базисом у пацієнтів виявлено більш кисле середовище ротової рідини, ніж у пацієнтів із металевим базисом [22].

Визначення показників рН здебільшого проводять лабораторними методами, зокрема, фотоелектрокалориметричними, за допомогою скляного та хлоросрібного електродів, високостабільних електродів з твердим металевим контактом [1, 4, 14, 23, 24]. Ці методи громіздкі, довготривалі, потребують значних затрат часу лікаря і лаборанта, не враховують кореляцію між зміною рН і температурою ротової рідини. Всі вони передбачають попереднє збирання ротової рідини та доставку її в лабораторію.

Серед методів визначення рН безпосередньо в ротовій порожнині відомими є використання рН-метрів із металооксидними електродами чи спеціальними оливами, де запаяні електроди вимірювання та порівняння; радіометричний метод; визначення рН за допомогою індикаторних папірців. Найпоширенішим в клініці ортопедичної стоматології є використання індикаторних папірців. Одні з них є універсальними, інші мають вузьку шкалу градування, типу рН 1-10, виробник «Реагент» (Латвія); рН 0–12 – виробник фірма «Лахема» (Чехія);, рН 5,2–7,4, виробник фірма «Фармакос» – колишнє югославо-німецьке підприємство [11, 13, 14, 25]. Використання індикаторних папірців – швидкий метод, придатний для масових обстежень, дешевий, однак не дає точності та індивідуальності досліджень.

На сучасному етапі розвитку ортопедичної стоматології можливим і доцільним є використання високоінформативних методів визначення рН ротової рідини безпосередньо в ротовій порожнині, а саме використання приладів із електронним забезпеченням і температурною компенсацією. До них належить рН-метр «Piccolo plus» фірми «Hanna instruments» (Португалія), що точно (до 2 знаків після коми) визначає рН розчину. Ними розроблено і захищено Деклараційним патентом України на винахід методику використання рН-метра «Piccolo plus» в клініці ортопедичної стоматології [26].

Перспективним є використання в стоматології апаратно-програмних комплексів для внутрішньоротового дослідження рН

ротової рідини, складовими частинами яких є накопичувач даних рН-метричної інформації, рН-мікрозонд, програми обробки отриманих результатів та інтерфейсу.

Висновки

Успіхи, досягненні у діагностиці низки патологічних станів, їх перебігу за допомогою величини рН ротової рідини, розширюють діапазон інформативності даного показника у осіб із знімними конструкціями зубних протезів.

Не викликає сумніву доцільність подальшого вдосконалення використання саме методів вимірювання величини рН ротової рідини безпосередньо в ротовій порожнині. Це дасть змогу створити повноцінну уяву про норму та зміну кислотно-основної рівноваги у осіб із знімними конструкціями зубних протезів під впливом фізіологічних і патологічних процесів.

Література

1. Клименко А.О., Мельник М.В., Павлюк В.М. та ін. Навчально-методичний посібник з фізичної та фізколоїдної хімії для студентів вищих навчальних закладів. Івано-Франківськ, 2004. 172 с.
2. Мороз А.С., Ковальова А.Г. Вчення про розчини: Фізична та колоїдна хімія. Львів: Світ, 1994: 30–67.
3. Ленский А.С. Теория кислот и оснований, ионное произведение воды и гидролиз. Введение в бионеорганическую и биофизическую химию. М.: Высш. школа, 1989: 139–165.
4. Основные типы равновесий и процессов. Электрохимия: Практикум по общей химии. Под ред. проф. В.А. Попкова, А.В. Бобкова. М.: Высш. школа, 2001: 99–162.
5. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. М.: Медицина, 1991. 301 с.
6. Старокадомский П.Л., Скиба О.И. Проницаемость слизистой оболочки полости рта для некоторых неорганических и органических молекул. Вісн. стоматол. 2003; 3: 2–8.
7. Забросаева Л.И., Козлов Н.Б. Биохимия слюны. Смоленск, 1992. 45 с.
8. Allarer R.P., Silva Mendez L.S., Hardie J.M., Benjamin N. Antimicrobial effect of acidified nitrite on periodontal bacteria. Oral Microbiol. Immunol. 2001; Aug; 16(4): 253–25.
9. Леоненко П.В. Діагностика ускладнень і прогнозування непереносимості сплавів металів зубних протезів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2005. 20 с.
10. Кіндій В.Д. Клініко-експериментальна оцінка дентальних сплавів для литва після багаторазової переплавки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Полтава, 2005. 17 с.
11. Копейкин В.Н., Миргазизов М.З. Заболевания, обусловленные материалами зубных протезов: Ортопед. стоматол. М.: Медицина, 2001: 442–447.
12. Яковец И.В., Пидченко Н.Н., Яковец Д.В., и др. Роль микробиологических исследований в профилактике и лечении стоматологических заболеваний. Вісн. стоматол. 2002; 4: 135–138.
13. Терапевтическая стоматология: Аспекты биологии, физиологии и патологии. Методы исследования в терапевтической стоматологии. Терапевтическая стоматология. Под ред. проф. Л.А. Дмитриевой. М.: Медицина пресс-информ, 2003: 110–120, 356.
14. Воложин А.И., Порядин Г.Б. Нарушение кислотно-основного равновесия в полости рта: Патологическая физиология. М.: МЕДпресс, 1998. Т. I: 386–418.
15. Гамзаев Б.М. О роли зубного ликвора в кариозном процессе. Стоматолог 2004; 5 (73): 4–5.
16. Гаврилов Е.И., Щербаков А.С. Протезирование частичной потери зубов съёмными протезами. Ортопед. стоматол. М.: Медицина, 1984: 202–280.
17. Копейкин В.Н. Частичная вторичная адентия: Руководство по ортопедической стоматологии. М.: Медицина, 1993: 209–230.
18. Рожко М.М., Неспрядько В.П. Відновлення цілісності зубних рядів знімними конструкціями зубних протезів у разі часткових дефектів. Ортопед. стоматол. К.: Книга плюс, 2003: 265–394.
19. Зінов'єв Г.І. Характеристика негативних якостей часткових знімних пластинкових протезів. Матер. наук.-практ. конф. «Нові методи та технології в ортопедичній стоматології». Львів, 1999: 27.
20. Суржанський С.К., Хоружає Р.Е., Штань І.В. Результаты исследований биохимических показателей ротовой жидкости у пациентов, нуждающихся в ортопедическом лечении. Сб. научн. тр. «Вопросы эксперим. и клин. стоматологии». Харьков, 1998: 150–152.
21. Нідзельський М.Я. Механізми адаптації до стоматологічних протезів. Полтава, 2003. 115 с.

22. *Маслов О.В.* Клініко-експериментальне обґрунтування способу профілактики та лікування протезних стоматитів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 2005. 19 с.
23. *Палков Т.А.* Особливості ортопедичного лікування хворих на протезний стоматит: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Львів, 2004. 15 с.
24. *Дієва Т.В.* Розробка адгезивних засобів для поліпшення якості фіксації повних знімних протезів та профілактика травматичних протезних стоматитів (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 2003. 20 с.
25. *Кравець Т.П., Красуля Т.П.* Використання індикаторного паперу з градуванням шкали рН 5,2 – 7,4 для виявлення кислотності слини. Вісн. стоматол. 1996; 5 (12): 410.
26. Декларац. патент України № 11014. Класичний метод вимірювання рН ротової рідини. Т.М. Михайленко, М.М. Рожко, Н.Б. Гогонько. 15.12.05. Бюл. № 12.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ рН РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ДЛЯ ЛИЦ, ПОЛЬЗУЮЩИХСЯ СЪЕМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

Т.Н. Михайленко

Рассмотрена современная литература, касающаяся вопросов влияния величины рН ротовой жидкости на возникновение, протекание и профилактику патологических процессов в ротовой полости лиц со съёмными конструкциями зубных протезов. Обращено внимание на анализ факторов, которые могут вызывать изменение кислотно-основного равновесия в полости рта. Особое внимание уделено методам измерения рН ротовой жидкости и приборам, которые для этого используют. Рассматриваются нерешенные перспективные вопросы расширения диагностической информативности величины рН ротовой жидкости у лиц со съёмными конструкциями зубных протезов.

Ключевые слова: величина рН, ротовая жидкость, съёмные протезы.

DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF pH VALUE OF ORAL LIQUID FOR PATIENTS USING REMOVABLE DENTURES

Т.М. Mykhailenko

The modern literature on questions of influences pH value of oral liquid on occurrence, course and preventive maintenance of pathological processes in oral cavity of the patients with removable dentures are considered. The questions on analysis of the factors which cause change in acid-alkalid balance in oral cavity it is pointed. The special attention is given to methods of measurement of oral liquid pH and instruments, which for this purpose use. The unsolved perspective questions of expansion of diagnostic information of pH values of oral liquid in persons with removable dentures are considered.

Key words: pH value, oral liquid, removable dentures.

Поступила 13.12.05

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

ОСОБЕННОСТИ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ШКОЛЬНИКОВ, ОТНОСЯЩИХСЯ К ГРУППЕ ГЕЙМЕРОВ

Л.В. Подригало, Т.Ю. Мителева, Т.В. Горбач

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены данные, иллюстрирующие различия гомеостатических показателей слюны у детей, относящихся к группе геймеров, а также не играющих в компьютерные игры. Полученные результаты трактуются с позиций формирования у геймеров своеобразного донозологического состояния, характеризующегося активацией симпатoadrenalовой системы и перекисного окисления липидов, снижением антиоксидантной защиты и угнетением неспецифической резистентности организма. Изменения можно истолковывать как нарушение регуляции и дискоординацию адаптационно-компенсаторных механизмов, что позволяет отнести геймеров к группе риска.

Ключевые слова: школьники, антиоксидантная защита, перекисное окисление липидов, здоровье.

В настоящее время увеличилась популярность компьютерных игр как вида досуга детей и молодежи. Это привело к появлению группы так называемых геймеров, в повседневной жизни которых компьютерные игры занимают значимое место. Результаты исследований подтверждают потенциальную возможность формирования под влиянием компьютерных игр разнообразных отклонений состояния здоровья от донологии до так называемой «компьютеромании» [1, 2]. На сегодняшний день общепринято, что ребенок относится к данной группе с учетом субъективных критериев – длительности и кратности игр, оцениваемых чаще всего с его слов. Однако такие критерии характеризуют не столько реакции ребенка, возникающие в процессе игры, сколько саму игру как вид деятельности, что не дает возможности оценивать функциональное состояние в полной мере. На наш взгляд, необходимо выделение объективных показателей, позволяющих оценивать и прогнозировать наиболее ранние изменения состояния здоровья, то есть использовать подходы, характерные для донологической диагностики.

Имеющиеся данные о развитии стресса в процессе контактов с компьютерами предопределили необходимость исследования адаптационно-компенсаторных реакций организма [3].

Целью данного исследования явилась оценка особенностей гомеостатических показателей детей школьного возраста, отно-

сящих к группе геймеров, по сравнению с не играющими в компьютерные игры.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 45 детей в возрасте 13–16 лет. Формирование экспериментальных групп проводилось с учетом результатов предварительного анкетирования. Первую группу составили 26 детей-геймеров, игравших в компьютерные игры ежедневно или 5–6 раз в неделю более 3 часов в день; во 2-ю группу вошли 19 школьников, вообще не играющих в компьютерные игры.

Объектом исследования была слюна. В ней определяли содержание продуктов ПОЛ (малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгат (ДК) и состояние антиоксидантной (АО) системы (активность каталазы, содержание SH-групп, восстановленного глутатиона) [4]. Гормональное звено гомеостаза оценивали по уровню адреналина, серотонина и гормонов щитовидной железы – трийодтиронина и тироксина, определяемых иммуноферментными методами с помощью наборов реактивов ЗАО «АлкорБио» (Россия). Неспецифическую резистентность оценивали по концентрации секреторного иммуноглобулина А, определяемого иммуноферментным методом наборами реактивов фирмы «Протеиновый контур» (Россия). Полученные данные статистически обработали с использованием критерия Стьюдента [5].

Результаты и их обсуждение. Полученные нами результаты (таблица) свидетельствуют о существенных различиях биохими-

Показатели слюны школьников в зависимости от контактов с компьютерными играми ($M \pm m$)

Показатель	Группы сравнения	
	1-я	2-я
Адреналин, нм/л	3,77±0,67*	1,62±0,14
Серотонин, нм/л	258,57±21,26*	190,78±12,94
ДЖ, мкмоль/л	40,55±1,24*	23,06±1,53
МДА, мкмоль/л	2,85±0,14	3,31±1,54
Активность каталазы, мккатал/л	1,02±0,05*	2,28±0,20
SH-группа, ммоль/л	0,53±0,02*	0,74±0,10
Восстановленный глутатион, ммоль/л	0,63±0,03*	1,09±0,06
Трийодтиронин, нм/л	1,94±0,24	1,65±0,13
Тироксин, нм/л	59,41±2,44	64,24±1,20
Секреторный IgA, нм/л	20,26±0,82*	28,37±1,16

* $p < 0,05$.

ческих показателей слюны в исследованных группах.

Достоверно ($p < 0,05$) повышение уровней катехоламина (адреналина) и биогенного амина (серотонина) у школьников 1-й группы, на наш взгляд, характеризует дисрегуляторные изменения, происходящие в организме вследствие постоянных и длительных занятий компьютерными играми, как явно стрессогенным видом деятельности. Кроме того, увеличение концентрации серотонина должно быть оценено как критерий нарушения тонуса сосудов, то есть прогностически неблагоприятный признак, иллюстрирующий формирование донозологических состояний.

Увеличение концентрации продуктов ПОЛ (ДЖ) отражает возрастание интенсивности данного процесса и является еще одним подтверждением стресса у детей-геймеров. Интересно, что концентрация конечного продукта ПОЛ – МДА в исследованных группах достоверно не изменена. Это может быть связано с имеющимися в литературе сведениями о МДА как показателе обратимости состояния, используемом с целью прогноза [6]. В таком случае полученные результаты могут быть истолкованы как еще одно подтверждение формирования у детей-геймеров донозологического состояния.

По результатам наших исследований выявлено достоверное снижение уровней антиоксидантов прямого действия – каталазы, непосредственно элиминирующей свободные радикалы, содержания сульфгидрильных групп и восстановленного глутатиона, обладающего как прямым, так и непрямым антиоксидантным действием. На наш взгляд, оно отражает своеобразное снижение потенциала

адаптационных механизмов, обусловленное постоянными и длительными занятиями компьютерными играми (то есть стресс-формирующим фактором). Следовательно, данные по оценке активности процессов АО-защиты и ПОЛ и степени смещения равновесия между про- и антиоксидантами в биологических субстратах можно рассматривать как объективные и очень чувствительные показатели общего состояния организма, активности и совершенства функционирования систем регуляции и поддержания устойчивого состояния гомеостаза. Такая картина может быть расценена в соответствии с предложенной С.Л. Авалиани и соавт. [7] классификацией донозологических статусов организма как истощение механизмов адаптации.

Установленное достоверное снижение уровня секреторного IgA находится в прямой корреляционной зависимости с показателями АО-защиты ($r=0,42$). Это иллюстрирует угнетение специфической иммунной защиты организма детей, что также может служить подтверждением направленности донозологических реакций организма.

Исходя из выраженности установленных сдвигов, нами для обработки результатов был использован метод корреляционных матриц с расчетом показателей, предложенных А.Н. Зосимовым [8]. Установлено, что для детей 1-й группы характерно возрастание разбалансировки системы из-за снижения показателя синхронизации/лабилизации, составившего 5,74 % против 9,02 % во 2-й группе. Существенно ниже число достоверных связей, составляющее в 1-й группе 22,2 % против 33,3 % у детей, не играющих в компьютерные игры. На наш взгляд, эти данные отражают особенности формирования

донозологического состояния, возникающего у детей 1-й группы в результате чрезмерного увлечения компьютерными играми.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены значимые отличия гомеостатических показателей у детей, относящихся к группе геймеров, по сравнению с детьми, не занимающимися компьютерными играми. У геймеров наблюдалась активация симпатoadренальной системы и процессов ПОЛ, сопровождающаяся снижением АО-защиты и угнетением неспецифической резистентности организма. Перечис-

ленные изменения можно истолковывать как нарушение регуляции и дискоординацию адаптационно-компенсаторных механизмов. Это позволяет отнести геймеров к группе риска, а установленные отклонения оценивать как объективные критерии развития донозологического состояния.

Биохимическое исследование слюны может быть рекомендовано для оценки степени адаптации организма к воздействию стрессогенных факторов и для внедрения в качестве метода мониторинга здоровья детей школьного возраста.

Литература

1. *Большот Т.Ю.* Психічні та поведінкові розлади в осіб молодого віку з комп'ютерною залежністю (клініка, корекція та профілактика): Автореф дис. ... канд. мед. наук. К., 2005. 20 с.
2. *Кривонос М.В., Подригало Л.В., Мителева Т.Ю. и др.* Профилактика донозологических расстройств зрения у школьников. Гигиеническая наука та практика на рубежі століть: Матер. XIV з'їзду гігієністів України. Т. 2. Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2004: 200–201.
3. *Джебраилова Т.Д.* Индивидуальные особенности устойчивости к эмоциональному стрессу при работе на компьютере у школьников 15–16 лет. Физиол. человека 1995; 21, 2: 44–53.
4. *Горячковский О.М.* Клиническая биохимия: Справочное пособие. Одесса, 1998. 608 с.
5. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.
6. *Іваницька Н.Ф.* Поєднана дія іонізуючого випромінювання і важких металів (свинцю, ртуті) на організм (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1993. 32 с.
7. *Авалиани С.Л., Андрианова М.М.* Использование зависимости «концентрация – статус организма» для оценки воздействия комплекса атмосферных загрязнений. Гигиена и санитария 1992; 2: 4–6.
8. *Зосимов А.Н.* Системный анализ в медицине. Харьков: Торнадо, 2000. 82 с.

ОСОБЛИВОСТІ ГОМЕОСТАТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ШКОЛЯРІВ, ЩО ВІДНОСЯТЬСЯ ДО ГРУПИ ГЕЙМЕРІВ

Л.В. Подригало, Т.Ю. Мительова, Т.В. Горбач

Наведено дані, які ілюструють відмінності гомеостатичних показників слини у дітей, що відносяться до групи геймеров, та тих, хто не контактує з комп'ютерними іграми. Одержані результати трактуються з позицій формування у геймеров своєрідного донозологічного стану, що характеризується активацією симпатoadренальної системи і перекисного окиснення ліпідів, зниженням антиоксидантного захисту та пригніченням неспецифічної резистентності організму. Зміни можна тлумачити як порушення регуляції та дискоординацію адаптаційно-компенсаторних механізмів, що дозволяє віднести геймеров до групи ризику.

Ключові слова: школярі, антиоксидантний захист, перекисне окиснення ліпідів, здоров'я.

PECULIARITIES OF HOMEOSTATIC PARAMETERS OF SCHOOLCHILDREN BELONGING TO GROUP OF GAMERS

L.V. Podrigalo, T.Yu. Miteleva, T.V. Gorbach

In the work data illustrating distinctions of homeostatic parameters of the saliva in children belonging to the group of gamers and those not contacting with computer games are presented. The obtained results are interpreted from positions of formation of peculiar prenosological condition in gamers described by activation of sympathoadrenal system and lipid peroxidation, reduction of antioxidant protection and inhibition of nonspecific resistance of the organism. Changes can be explained as abnormalities of regulation and discoordination of adaptation-compensatory mechanisms that allows to include gamers in the group of risk.

Key words: schoolchildren, antioxidant protection, lipid peroxidation, health.

Поступила 21.03.06

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

ХАРКІВСЬКА СУДОВО-МЕДИЧНА ШКОЛА: ІСТОРІЯ СТАНОВЛЕННЯ ТА РОЗВИТКУ ЗА 200 РОКІВ ІСНУВАННЯ (1805–2005)

ПОВІДОМЛЕННЯ 2

В.О. Ольховський

Харківський державний медичний університет

Стаття продовжує попередні публікації автора з історії кафедри судової медицини Харківського державного медичного університету, від якої розпочинається становлення харківської судово-медичної школи, і присвячена діяльності завідувача кафедри анатомії, фізіології та судово-лікарської науки медичного факультету Імператорського харківського університету проф. І.Д. Книгіна та його найближчих помічників – прозекторів М.І. Лукіна, В.М. Черняєва та О.С. Венедиктова.

Ключові слова: історія медицини, Харківський державний медичний університет, кафедра судової медицини, І.Д. Книгін та його помічники.

У 1811 р. завідувачем кафедри анатомії, фізіології та судово-лікарської науки медичного факультету Імператорського харківського університету став професор Іван Дмитрович Книгін – один з перших неіноземних професорів Харківського університету, учень відомого російського анатома та фізіолога проф. П.А. Загорського, наступник першого завідувача кафедри професора Людвіга Ванноті [1–3].

Іван Дмитрович Книгін, син священика, народився 7 вересня 1773 р. в с. Сергіївське Орловської губернії. Середню освіту одержав в Орловській і Сівській семінаріях, причому в останній, «через помічені в ньому, ще дитині, гостроту розуму і надзвичайне бажання до наук» [4], йому було надано прізвище Книгін замість родового Булгаков. Скінчивши курс наук у семінарії з відмінним успіхом у 1792 р., він протягом року навчається у Московському університеті на «словесному» факультеті, а 13 жовтня 1793 р. переходить до Медико-хірургічного училища при Московському генеральному сухопутному шпиталі. В ньому під керівництвом професора Гільдебрандта він займається переважно анатомією і в 1797 р. представляє дисертацію на звання кандидата медицини «Ulcus perforans ventriculi» («Язва, прободаючая желудок»), за яку отримує подяку медичної колегії училища. У листопаді 1798 р. І.Д. Книгін був визнаний гідним звання лікаря, і його

залишають при Московському генеральному шпиталі. В цьому ж році він переходить на службу в Кірасирський полк під командуванням генерала Цорна. У квітні 1799 р., за представленням професора П.А. Загорського, І.Д. Книгіна обирають ад'юнктом-професором кафедри анатомії та фізіології Санкт-Петербурзької медико-хірургічної академії. Тут він бере активну участь в організації кафедри та музею нормальної анатомії, зокрема зі створення колекції препаратів вад розвитку органів і тіла людини. У 1802 р. після успішного захисту дисертації «De caloris in oeconomia animali usu et praestantia» («О животной экономии, пользовании и преимуществе теплоты») він був визнаний гідним наукового ступеня доктора медицини. У 1803 р. Книгін відряджений за кордон для «огляду ветеринарних училищ». З цією метою він відвідав Берлін, Копенгаген, Відень, Париж і Ліон. Закордоном І.Д. Книгін пробув чотири роки. Після повернення, у лютому 1807 р., його призначають головним лікарем Санкт-Петербурзького гвардійського шпиталю. У березні того ж року по «Высочайшему повелению» І.Д. Книгін був відправлений для надання необхідної допомоги хворим, залишеним по Ризькому шляху. За успішне виконання цього доручення нагороджений діамантовим перснем. У серпні того ж року Книгін відряджений до Шліссельбурзького повіту для лікування хворих на сибірську виразку,

за що одержав подяку. У листопаді 1807 р. його призначають професором ветеринарної науки в Петербурзьке ветеринарне училище при Медико-хірургічній академії, створення й улаштування якої було теж покладено на нього. У 1808 р. Книгіна відряджають до Ліфляндії для дослідження епідемії, що з'явилася там, за що він знову був нагороджений діамантовим першем. У тому ж році І.Д. Книгін бере участь у розробці статуту і нового штату медико-хірургічної академії, у створенні національної фармакопеї на російській і латинській мовах, у комітеті з пошуку засобів заміни іноземних лікарських речовин на подібні російські розробки, у виданні медичного журналу. Того ж року професор Книгін був призначений професором зоотомії, порівняльної фізіології і вчення про захворювання тварин при Санкт-Петербурзькій медико-хірургічній академії. У цьому ж році він виїздить до Яренського повіту Вологодської губернії для припинення морової виразки, що з'явилася на людях і тваринах, і, нарешті, наприкінці того ж року знову відправляється в околиці Санкт-Петербурга, до с. Красні Горки, для лікування хвороби великої рогатої худоби.

У зв'язку з тим, що петербурзький клімат шкідливо впливав на здоров'я Книгіна, він у січні 1811 р. звертається до керівництва Медико-хірургічної академії з проханням дозволити йому переїзд до Харкова, щоб зайняти там вільну посаду завідувача кафедри анатомії, фізіології та судово-лікарської науки при медичному факультеті університету. Незважаючи на те, що І.Д. Книгін був скоріше фізіологом і лікарем, ніж анатомом і судовим медиком, вчена рада Харківського університету обрала його професором і завідувачем вказаної кафедри, оскільки він достатній час спеціально займався анатомією та розтинами трупів у відомих професорів – спочатку в Москві у професора Гільдебрандта, а потім у Санкт-Петербурзі у професора П.А. Загорського.

У серпні 1811 року І.Д. Книгін приїздить до Харкова і восени того ж року при самих убогих, майже неможливих умовах починає читати лекції з анатомії та фізіології, а з 1812 р. і з судової медицини. За свідченнями істориків, його лекції охоче відвідували не лише студенти, але й сторонні слухачі. Анатомію він читав за посібником П.А. Загорського, фізіологію – за Кронсбрухом.

Натуральні препарати до лекцій виготовлялися в анатомічному театрі, що розташовувався в університетському ботанічному саду. Однією з турбот професора було упорядкування анатомічного господарства кафедри та забезпечення лекцій натуральним труп-

ним матеріалом. Вже через півроку перебування Книгіна в Харкові в анатомічному театрі університету почали проводитися «анатомічні операції». І.Д. Книгін одночасно з теоретичними поясненнями вимагав від студентів демонстрації окремих органів. В одному із номерів харківської газети «Северная пчела» за 1831 р. про нього написано: «В последнее время образовались его (Книгина) трудами отличные медики и достойные профессора. Здесь он вскоре сыскал доверие и уважение от своих слушателей отличным способом преподавания уроков, кои посещаемы были и многими посторонними особами» [3, 5]. Крім чисто анатомічних трупів, за клопотанням Книгіна й університету, з лютого 1812 р. в анатомічний театр почали надсилати для досліджень і судово-медичні трупи, кількість яких коливалася від 10 до 20 в рік. Так, особисто професором І.Д. Книгіним було проведено судово-медичних розтинів трупів: у 1812 р. – 11, у 1813 р. – 18, у 1815 р. – 10, у 1818 р. – 15, у 1819 р. – 11 та у 1820 р. – 20.

Крім професора І.Д. Книгіна, судово-медичні розтини трупів на кафедрі проводили також і його помічники – прозектори [6].

З 1812 по 1820 р. прозектором кафедри був Макар Іларіонович Лукін. М.І. Лукін народився 1785 р. в родині священика. У 1809 р. він вступив в Імператорську медико-хірургічну академію в Москві казенно-коштным вихованцем, а в кінці того ж року був призначений помічником прозектора анатомії. У червні 1810 р. Лукін був переведений у студенти 3-го класу, а в червні 1812 р. визнаний гідним звання лікаря 2-го відділення. Під час перебування в Московській медико-хірургічній академії за виготовлені відмінні анатомічні препарати він неодноразово нагороджувався керівництвом академії. 24 червня 1812 року керуючим Міністерством народної освіти Російської імперії князем Голіциним Лукін був призначений на посаду прозектора кафедри анатомії, фізіології та судово-лікарської науки в Харківський університет. В останні роки служби в Харкові йому, крім прозекторських обов'язків, було доручено читання лекцій з анатомії і виконання судово-медичних розтинів трупів. Анатомію Лукін читав студентам 1-го курсу у 1818–1820 академічних роках за посібником професора П.А. Загорського. Лукін особисто виконав чотири судово-медичних розтини трупів. У Харкові він прослужив вісім років. У 1819 р. занедужав ревматизмом і 18-го січня 1820 р. помер. Друкованих наукових праць не залишив.

Василь Матвійович Черняєв, кандидат медицини, був запрошений виконувати обов'язки прозектора кафедри після смерті

Лукина. При кафедрі В.М. Черняєв пробув тимчасово з 1-го січня 1820 по 21 січня 1821 р. У липні 1820 р. після складання іспитів був визнаний гідним звання лікаря, а 1821 р. відраджений за кордон для спеціалізації з ботаніки та зоології. Згодом став професором ботаніки в Харківському університеті, де і прослужив майже до кінця 1859 р. В.М. Черняєв залишив багато друкованих праць, і майже всі вони присвячені ботаніці. Анатомічних препаратів, виготовлених Черняєвим, у музеї кафедри анатомії не залишилось. Ним виконано п'ять судово-медичних розтинів трупів.

Олександр Савич Венедиктов був прозектором кафедри у 1821–1826 рр. Він народився в 1799 р. в м. Курську, де одержав середню освіту. В 1814 р. поступив до Харківського університету на медичний факультет. У серпні 1818 р. йому було надано звання кандидата медицини, а в вересні 1819 р. – звання лікаря 1-го відділення. 21 січня 1821 р. його призначають прозектором анатомії і одночасно він починає викладати анатомію та проводити судово-медичні розтини трупів.

З 1823 р. О.С. Венедиктов став завідувати анатомічним театром. Ним було виготовлено багато анатомічних препаратів, деякі з них дотепер зберігаються в музеї кафедри анатомії людини.

Цілковита непридатність першого анатомічного театру як через його устрій, так однаково й через віддалене положення та труднощі з його сполученням, особливо в дощову погоду, спонукали професора Книгіна вже в 1812 р. виступити з клопотанням про побудову нового анатомічного театру. Але цього не сталося. Лише на початку 1819 р. анатомічний театр був переведений ближче до центру міста та головного корпусу університету, в невеликий будиночок з двох кімнат на березі ріки Лопань. Там потім читалися лекції з анатомії, фізіології та судової медицини. Поруч також містилися й клініки факультету. Одночасно був оновлений і поповнений анатомічний інвентар. Але цей анатомічний театр був не кращий за попередній. Один і той самий зал служив і аудиторією, і кімнатою для різноманітних занять прозектора; у ньому студенти також повинні були повторювати лекції професора, займатися практичною анатомією та оперативною хірургією. У тій же кімнаті, біля стіни, стояли шафи з інструментами і препаратами, проводилися судово-медичні розтини трупів. Вентиляції не було ніякої. Вкрай не вистачало інструментів та інших речей для нормальної роботи. Ось такі були умови, при яких доводилося працювати професору, прозектору і тим студентам, що виявили бажання самостійно препарувати

трупи. Вечірні заняття проводилися при світлі сальних свічок. Цей другий анатомічний театр функціонував до початку 1838 р., тобто рівно 19 років [6].

І.Д. Книгін неодноразово звертався до керівництва університету з проханням сприяння доставці трупів до анатомічного театру для занять «анатомічних, хірургічних і судово-медичних». У 1815 р. з цим проханням він звернувся навіть до міністра графа Разумовського, який у відповідь сповістив, що «для анатомічних розтинів можуть доставлятися лише раптово померлі в м. Харкові, але не в повітах, оскільки останнє може викликати у їх мешканців деяке неприємне враження. Крім того, професор, що розтинає труп, повинен надати письмове свідчення з присягою, як усякий лікар, що розтинає труп відповідно до указу Урядового сенату від 29 грудня 1809 року». За роз'ясненням цієї відповіді у 1816 р. Харківський університет звернувся до Московського університету з проханням уточнити, чи потрібно професору І.Д. Книгіну давати присягу при кожному розтині трупів, які проводяться зі студентами. На запит була отримана відповідь, що в таких випадках потрібно дотримуватися правил, згідно з наведеним указом Сенату 1809 р. До цих детальних роз'яснень була надіслана копія згаданого указу [7]. Незважаючи на посилені турботи І.Д. Книгіна, постійно відчувався великий дефіцит в трупному матеріалі. Іноді протягом пірвоку доставлялося не більше 6–7 трупів. Але цей недолік частково перекривався судово-медичними розтинами трупів. При Книгіні анатомічний музей кафедри продовжував поповнюватися, зокрема препаратами вад розвитку, що поступали з Воронізької та Слобідсько-Української лікарських управ.

У 1813 р. І.Д. Книгін на вчненій раді факультету представив свої роздуми стосовно профілактики заразних хвороб, які були поширені у полонених після російсько-французької війни. І.Д. Книгін запропонував два засоби, які, як він вважав, слід використовувати у цих випадках: припинення (профілактика) і лікування хвороб. Для цього необхідно: а) ізолювати хворих в окремі приміщення; б) заборонити хворим спілкування з іншими людьми; в) прислузі, що доглядає за хворими, заборонити відвідувати інші помешкання і знайомих; г) приміщення хворих тримати в чистоті; д) частіше змінювати білизну. Далі професор наголошував на допомозі госпіталям, а також на необхідності наставлень директорам і вчителям училищ міста стосовно оберігання учнів від хвороб.

З 1819 р., після смерті професора кафедри спеціальної патології і терапії Дрейсіга,

І.Д. Книгін тимчасово читав лекції з патології і терапії по чотири години на тиждень і щодня проводив клінічні прийоми хворих. Вказану кафедру він очолював до 1825 р.

Перші професори медичного факультету Імператорського харківського університету, у тому числі і проф. І.Д. Книгін, були пристрасними поборниками здорового способу життя, поліпшення санітарно-гігієнічної обстановки в м. Харкові на початку ХІХ ст. Так у 1815 р. на вченій раді факультету було поставлено та обговорювалося питання про причини, що породжують у Харкові хвороби, які в короткий час «забрали в могилу багатьох професорів». Усі члени вченої ради факультету бачили ці причини у незручному, шкідливому, болотистому місці розташування Харкова, у жахливому забрудненні рік і самого міста й в абсолютній відсутності якого б то не було благоустрою міста (очисних споруджень, бруківок та ін.) [6].

Кафедрою анатомії, фізіології та судово-лікарської науки І.Д. Книгін керував до 1826 р. Анатомію він читав лише до 1823 р., коли викладання доручили професору О.С. Венедиктову, а продовжував читати лекції лише з фізіології та судової медицини. У 1825 р. у зв'язку з 25-річчям служби Книгіну було присвоєно звання заслуженого професора уні-

верситету. 12 березня 1829 р. проф. І.Д. Книгін пішов у відставку [8]. 31 серпня того ж року рада університету вручила І.Д. Книгін диплом на звання Почесного члена Харківського університету. Протягом служби у Харківському університеті професор Книгін виконував функції декана медичного факультету університету (у 1813 р., а також з 1816 по 1829 р.). Він двічі виступав з актовими промовами на засіданнях вченої ради університету: в 1819 р. «Про дихання» і в 1827 р. «Про будову загальних покривів людського тіла та їхню користь». Професор І.Д. Книгін був почесним членом Санкт-Петербурзької медико-хірургічної академії і членом Московського фізико-медичного товариства. Помер у м. Харкові 1830 р. від «водяної хвороби». Повага і любов харків'ян до Івана Дмитровича яскраво виявилися у день його похорону. «Надобно было видеть, – пишет корреспондент «Северной пчелы», – искреннее участие, с коим сопровождали его тело до кладбища жители всех сословий города Харькова, чтобы судить, до какой степени любим и уважаем был здесь И.Д. Книгин. При жизни часто скрываются, по различным обстоятельствам, наши чувства даже и к великим людям; смерть обнаруживает их – и достойному воздается достойная честь» [9].

Література

1. *Иваницкий М.Ф.* Загорский Петр Анатольевич. БМЭ. 3-е изд. М.: Сов. энциклопедия, 1978; 8: 282–283.
2. *Луцир В.М., Бобін В.В., Перцева Ж.М.* Книгін Іван Дмитрович: Вчені Харків. держ. мед. ун-ту. За ред. акад. А.Я. Циганенка. Харків: Легат Лтд, 2004: 49–50.
3. *Луцир В.М., Бобін В.В., Ольховський В.О.* Кафедра анатомії людини: Історія Харківського державного медичного університету. 200 років. За ред. ректора ХДМУ акад. А.Я. Циганенка. Харків: Контраст, 2005: 214–221.
4. Медицинский факультет Харьковского университета за первые 100 лет его существования (1805–1905). Под ред. И.П. Скворцова и Д.И. Багаляя. Харьков: Изд. Университета, 1905–1906. 471 с.
5. *Ольховський В.О.* Харківська судово-медична школа: історія становлення та розвитку за 200 років існування (1805–2005 рр.). Медицина сьогодні і завтра 2004; 4: 193–196.
6. *Ольховський В.А., Перцева Ж.Н., Калашникова С.Н. и др.* Некоторые страницы истории кафедр анатомии, физиологии и судебной медицины Харьковского государственного медицинского университета в ХІХ веке: Актуальні питання та перспективи розвитку судової медицини та криміналістики. Матер. Міжнар. наук.-практ. конф. судових медиків та криміналістів. Харків: Гриф, 2005: 17–21.
7. *Черваков В.Ф., Матова Е.Е., Шершавкин С.В.* 150 лет кафедры судебной медицины Первого Московского ордена Ленина медицинского института. М.: Медгиз, 1955. 162 с.
8. *Татаренко В.О.* Кафедра судової медицини та основ права: Історія Харків. держ. мед. ун-ту. 200 років. За ред. ректора ХДМУ акад. А.Я. Циганенка. Харків: Контраст, 2005: 464–470.
9. *Цыганенко А.Я., Шупик Ю.П., Ольховский В.А. и др.* Достижения кафедры судебной медицины Харьковского государственного медицинского университета: к 200-летию основания. Актуальні питання та перспективи розвитку судової медицини та криміналістики: Матер. Міжнар. наук.-практ. конф. судових медиків та криміналістів. Харків: Гриф, 2005: 5–13.

ХАРЬКОВСКАЯ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ШКОЛА: ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ЗА 200 ЛЕТ СУЩЕСТВОВАНИЯ (1805–2005). СООБЩЕНИЕ 2

В.А. Ольховский

Статья продолжает предыдущие публикации автора по истории кафедры судебной медицины Харьковского государственного медицинского университета, от которой начинается становление харьковской судебно-медицинской школы, и посвящена деятельности заведующего кафедрой анатомии, физиологии и судебно-врачебной науки медицинского факультета Императорского харьковского универ-

ситета проф. И.Д. Книгина и его ближайших помощников – прозекторов М.И. Лукина, В.М. Черняева и А.С. Венедиктова.

Ключевые слова: история медицины, Харьковский государственный медицинский университет, кафедра судебной медицины, И.Д. Книгин и его ученики.

KHARKIV FORENSIC-MEDICAL SCHOOL: THE HISTORY OF BECOMING AND DEVELOPMENT FOR 200 YEARS OF EXISTENCE (1805–2005). THE MESSAGE 2

V.O. Olkhovskiy

The article continues the previous publications of the author on history of the department of forensic medicine of the Kharkiv state medical university from which Kharkiv forensic-medical school begins. This message is devoted to activity managing department of anatomy, physiology and a forensic-medical science of medical faculty of Imperial Kharkiv university – professors I.D. Knigin and its nearest assistants – M.I. Lukin, V.M. Tchernyaev and A.S. Venediktov.

Key words: history of medicine, Kharkiv state medical university, department of forensic medicine, I.D. Knigin and its assistants.

Поступила 14.02.06

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) 707-73-00.