

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ОПІКОВА СЕПТИКОТОКСЕМІЯ

М.О. Клименко, Л.Г. Нетюхайло, А.Г. Костенко

Харківський національний медичний університет

Наведені сучасні погляди на патогенез опікової септикотоксемії, показані її основні патофізіологічні механізми та клінічні прояви.

Ключові слова: *опікова септикотоксемія, патофізіологічні механізми, клінічні прояви.*

Актуальною і недостатньо розробленою проблемою сучасної медицини є патогенез і лікування опіків. Опіки виникають на виробництві, у побуті і досить часто мають летальні наслідки. Зростаюча енергооснащеність сучасного виробництва та побуту, широке використання хімічних речовин, які легко запалюються, вогнебезпечних газів, створення нових видів зброї значно збільшили частоту опіків.

Глибокі поширені опіки характеризуються не лише пошкодженням покривних тканин, а й викликають різноманітні, тривалі і своєрідні загальні морфологічні й функціональні зміни всіх органів і систем організму, які об'єднуються нозологічним поняттям «опікова хвороба» [1–4].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, питома вага опіків серед травм мирного часу складає від 5,6 до 10,0 %; вони займають третє місце в структурі загального травматизму [2, 3, 5]. Проте актуальність цієї проблеми визначається не тільки частотою, але й важкістю ураження, складністю і довготривалістю лікування, частотою, різноманітністю і тяжкістю ускладнень і високою смертністю. Опікова хвороба – це не тільки важлива медична проблема, а й проблема великого державного значення, бо соціальні збитки, що супроводжують її, залишаються значними.

Зрозуміло, що опіки викликають значні зміни, насамперед, шкіри. Пошкодження шкірного покриву вважається головним патогенетичним механізмом, який зумовлює розвиток опікової хвороби [3].

У складному і недостатньо вивченому патогенезі опікової хвороби одне з головних

місць належить ендогенній інтоксикації, яка є результатом протеолізу пошкоджених поверхневих тканин і альтерації гістогематичних бар'єрів [1, 2, 6, 7].

Опікова хвороба має складний багатоконпонентний патогенез, окремі ланки якого набувають переважного значення в різні часові відрізки після отримання опіку: гіповолемія і порушення кровообігу, особливо мікроциркуляції, – у першу добу після отримання опіку; різко виражена інтоксикація – у перші 1–2 тижні; інфекція – у наступні тижні. Існують і інші патогенетичні механізми, але вказані, що проявляються найбільш яскраво та послідовно, дали підстави виділити в перебігу опікової хвороби чотири періоди. Перший з них – опіковий шок – триває від 1 до 3 діб після травми. Другий період називають по-різному. Оскільки причиною його виникнення вважають токсичні речовини, а також інфекцію, його називають періодом інфекції і токсемії, або токсемії. Далі настає третій період – септикотоксемії, тривалість якого є різною і визначається терміном існування опікових ран. При успішному лікуванні настає четвертий період – реконвалесценції, який характеризується зворотним розвитком типових для опікової хвороби порушень [8–11].

Кожний із чотирьох періодів опікової хвороби може закінчитися летальним наслідком, проте слід підкреслити, що у зв'язку з появою нових і удосконаленням традиційних методів і засобів лікування досить часто вдається змінити перебіг опікової хвороби або навіть запобігти розвитку деяких її періодів. Наприклад, рання хірургічна некректомія і аутодермопластика можуть по-

слабити або попередити період септико-токсемії.

Септикотоксемія розвивається починаючи з 10-ї–12-ї доби після термічної травми і продовжується до повного закриття опікових ран. Цей період характеризується накопиченням в крові токсинів мікробного походження і медіаторів імунної реакції, розвитком системної запальної відповіді та стійкого імунодефіциту, що неминуче призводить до септичних ускладнень, сепсису, поліорганної недостатності і септичного шоку [1–3]. Токсемія, яка набуває підгострого ходу, поєднується з гнійно-резорбтивною лихоманкою, і перебігають вони на фоні нейродистрофічних розладів, що досягають великої гостроти. Основною причиною септикотоксемії є велика раньова поверхня, через яку постійно втрачаються тепло, вода, електроліти, білок і яка стає великими входними воротами та поживним середовищем для різних бактерій і грибків. Опікова рана являє собою морфологічний субстрат сенсibiliзації і аутосенсibiliзації, що клінічно проявляються у значної частини хворих [4–6].

При опіковій хворобі розвивається поліорганна функціональна недостатність, на фоні якої виникає сепсис. Доведено, що у обпечених порушуються специфічні і неспецифічні механізми захисту організму [4–7].

Імунна дисфункція проявляється недостатністю всіх функцій Т-клітин, за виключенням функції тих лімфоцитів, які відповідають за участь в реакції захисту організму В-лімфоцитів. На додаток до дефектів специфічної імунної реактивності у хворих з термічними пошкодженнями спостерігаються порушення неспецифічних механізмів захисту. Вони мають відношення і до клітин, що здійснюють фагоцитоз (нейтрофілів і макрофагів), і до сироваткових факторів. Доведено, що недостатність фагоцитарного бар'єра у обпечених пов'язана з порушенням лізосомальної активності дистрофічно змінених поліморфноядерних лейкоцитів і макрофагів. Недостатність фагоцитарного бар'єра та зупинка кровотоку стають головними факторами для інвазії мікроорганізмів у кровоносні судини, генералізації патологічного процесу і розвитку сепсису. При опікових пошкодженнях діяльність монопуклеарної фагоцитарної системи значно пригнічена. Це викликано дефіцитом сироваткового фактора – фібрoneктину, який здатний прилипати до різноманітних субстратів, що і забезпечує їх фагоцитоз, переважно купферовськими клітинами печінки.

Початок періоду септикотоксемії визначається за характером опікових ран. Доки опіковий струп залишається сухим, тобто

немає явних ознак гниття рани, постражданий знаходиться в періоді токсемії. Як тільки рана розпочинає гнити, настає період септикотоксемії. Це означає, що при вологому некрозі, який частіше спостерігається при опіках кип'ятком і паром (гниття рани може настати на 3-й–5-й день після опіку), період септикотоксемії розпочинається з 3-го – 5-го дня. При сухому некрозі гниття може розпочатися через 10–12 днів після опіку. Закінчення періоду токсемії і початок періоду септикотоксемії досить яскраво помітні за температурною кривою. Період гострої опікової токсемії супроводжує фібрильна лихоманка без добових коливань. Коли розпочинається гниття рани, добові коливання температури стають більшими, і при масивному розплавленні струпа температура стає гектичною. Запалення, гниття рани і резорбція продуктів тканинного розпаду та життєдіяльності бактерій зумовлюють інтоксикацію, яка є важливим фактором патогенезу у цей період. Інтоксикація підтримується і тривалою циркуляцією продуктів тканинного і бактеріального походження, які утворюються поза раном. Фактори інтоксикації згубно впливають на захисні механізми організму, внаслідок чого знижується імунна резистентність. Це є основою тривалої бактеріємії і наступних інфекційних ускладнень [4–7, 12].

В патогенезі опікової хвороби у цей період великого значення набувають гіпо- та диспротеїнемія. Вони розвиваються внаслідок масивних втрат білка через раньову поверхню та в інтерстиціальний простір в період шоку, а також через розпад білка, який розпочався в період гострої опікової токсемії. Посилений катаболізм білків і недостатність білково-синтетичної функції печінки, незважаючи на її активацію, зберігаються тривалий час. Досить серйозні порушення функцій внутрішніх органів і систем в період опікової септикотоксемії викликаються різноманітними видами дизелектролітемії. Особливо часто знижується концентрація іонів калію в плазмі, що зумовлює парез шлунково-кишкового тракту, порушення функцій серцевого м'яза.

Наступною патогенетичною ланкою септикотоксемії є анемія, яка найбільш виражена саме в цей період опікової хвороби [13]. Вона розвивається через загибель великої кількості еритроцитів від безпосередньої дії термічного фактора при розповсюджених опіках, а потім із-за скорочення життя еритроцитів через токсичне ушкодження мембран.

Слід звернути увагу на волемію у тяжкообпечених у цьому періоді опікової хвороби.

В нормі фізіологічне оновлення клітин і тканин організму відбувається в досить жорстких рамках, які підтримуються різними механізмами. Важливе місце належить крові, зокрема її рідкому компоненту – плазмі, як носію пластичних і енергетичних матеріалів. При підвищеній потребі організму в пластичних і енергетичних ресурсах, що і буває при опіковій хворобі і особливо при опіковій рані, у судинному руслі повинна циркулювати значно більша кількість білка, глюкози та інших компонентів у порівнянні з нормою. При гіповолемії це означало б таке підвищення концентрації вказаних компонентів, яке б гальмувало їх синтез у відповідних органах. Активація та пригнічення реакцій синтезу в організмі контролюються концентрацією того чи іншого елемента в плазмі. Щоб підтримувати високий збудливий потенціал до синтезу будь-яких речовин, необхідно зберегти їх низьку концентрацію в плазмі, а для того, щоб забезпечити масивні репаративні процеси в ранах і в організмі в цілому, виникає потреба в циркуляції пластичних і енергетичних елементів у значно більшій кількості, ніж у нормі. Такі умови створюються при збільшеному об'ємі циркулюючої плазми. Виявилось, що для сприятливого перебігу опікової хвороби та репаративних процесів у ранах потрібна гіперволемія, яка складає 110–130 % об'єму циркулюючої крові. Гіперволемія сприяє також зниженню концентрації токсичних продуктів внаслідок їх розведення [1–3, 8, 14–17].

Період септикотоксемії супроводжується низкою характерних клініко-лабораторних ознак. Перш за все це психоемоційні порушення. Постраждалі тривожні, плаксиві, дратівливі, скаржаться на безсоння [9–11]. У всіх спостерігається лихоманка. Проте при нормальному перебігу хвороби та відсутності ускладнень добові коливання температури тіла обмежуються приблизно 1 °С – від субфебрильних до фебрильних значень, зберігаються до того часу, поки рани повністю не звільняться від некротичних тканин і не покритуться здоровими грануляціями. Температура тіла в цей час залишається субфебрильною. При розвитку інфекційних ускладнень добові коливання температури збільшуються. Якщо перебіг хвороби ускладнюється сепсисом, температура стає гектичною, але якщо збудником сепсису є синьогнійна паличка, температура тіла, як правило, тримається на рівні 39,0–40,5 °С [1–7, 12, 13].

У всіх хворих апетит знижений або відсутній. Це дуже ускладнює лікування, бо надходження в організм тяжкоопеченого адекватної кількості поживних речовин складає

основу успішного лікування [3, 5, 7, 12, 16, 17]. Переважання катаболічних процесів над анаболічними при недостатньому харчуванні призводить до швидкого схуднення. Хворі втрачають 4–5 кг маси тіла за тиждень і більше.

В періоді септикотоксемії відмічаються помірно виражена тахікардія та приглушення тонів серця. При лабораторному дослідженні крові виявляють анемію, лейкоцитоз із зрушенням лейкоцитарної формули вліво, лімфопенію, нерідко еозинofilію. Спостерігаються гіпокаліємія і гіпонатріємія [1, 10, 13].

При несприятливому перебігу опікової хвороби в періоді септикотоксемії розвиваються ускладнення: пневмонія, опікове виснаження, сепсис, токсичний гепатит. При тяжкому перебігу хвороби можливі ерозивно-виразкові кровотечі із шлунково-кишкового тракту, гострий безкам'яний холецистит, гострий панкреатит. Всі ці ускладнення слід розглядати як наслідок мікроциркуляторних порушень на ранніх стадіях опікової хвороби. Іноді у хворих буває цистит, пієлонефрит, сечокам'яна хвороба. Остання спостерігається в основному при тривалій терапії глюкокортикоїдами. Нарешті, одним із найбільш частих ускладнень є опікова енцефалопатія, симптоми якої психоневрологи знаходять практично у кожного хворого, що переніс глибокі опіки більше 30 % поверхні тіла [1–4].

В періоді септикотоксемії клінічно проявлялися септичні ускладнення різної локалізації: абсцеси м'яких тканин, гнійні артрити, септичні вогнища в паренхіматозних органах із наростанням синдрому поліорганної недостатності і розвитком пізнього сепсису. Патоморфологічні зміни в органах і тканинах у стадії токсемії і септикотоксемії мали багато спільного. В тканині легень відмічався розвиток альвеолярного і інтерстиціального набряку, гнійної пневмонії, фібринозного або фібринозно-некротичного трахеобронхіту. Якщо розвивався сепсис, визначалися гнійна пневмонія з вогнищами абсцедування та бронхоектази, у серцевому м'язі – білкова і вакуольна дистрофія кардіоміоцитів з набряком інтерстицію. При сепсисі спостерігалися септичний міокардит, судинний лейкоцитоз із наявністю бактеріальних емболів. У нирках виявлялися гострий вогнищевий або дифузний тубулоінтерстиційний нефрит, паренхіматозна зерниста дистрофія, нефронекроз, багаточисельні гнійні мікроабсцеси в паренхімі. Зміни печінки характеризувались вакуольною, балонною, білковою дистрофією гепатоцитів, центрилобулярними некрозами. Зміни в нейронах мали дистрофічний і

некробіотичний характер з вогнищевою вакуолізацією цитоплазми, появою «клітин-тіней» [1–6].

Отже, основними ускладненнями при опіковій септикотоксемії є абсцеси м'яких тканин, гнійні артрити, септичні вогнища в паренхіматозних органах, гнійна пневмонія,

фібринозний або фібринозно-некротичний трахеобронхіт, септичний міокардит, нефрит, токсичний гепатит, гострий панкреатит, енцефалопатія, анемія.

Перспективи подальших досліджень можуть полягати, зокрема, у з'ясуванні механізмів розвитку вказаних ускладнень.

Література

1. *Кочетыгов Н.И.* Ожоговая болезнь: Монография. Л.: Медицина, 1973. 244 с.
2. *Пасечка Н.В.* Эффективность использования энтеросорбента «ВЕСТА», как детоксикационного за-собу, при лікуванні експериментальних тварин з важкою термічною травмою. Галицьк. лікар. вісн. 1996; 2, 1: 26–28.
3. *Алексеев А.А., Заец Т.Л.* Принципы патогенетической терапии ожоговой болезни и профилактики ее осложнений. Тр. Междунар. конф. «Интенсивное лечение тяжелообожженных». М., 1992: 226–228.
4. *Алексеев А.А., Лавров В.А.* Ожоговая септикотоксемия: этиология, патогенез, клиника, лечение. Рос. мед. журн. 1998; 1: 41–44.
5. *Алексеев А.А.* Ожоговый сепсис: диагностика, профилактика, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1993. 40 с.
6. *Алексеев А.А., Яковлев В.П., Федоров В.Д.* Инфекция у обожженных: вопросы патогенеза, профилактики и лечения. Хирургия 1999; 6: 4–9.
7. *Wyllie F.J., Sutherland A.B.* Measurement of surface temperature as an aid to the diagnosis of burn depth. Burns 1991; 2: 123–127.
8. *Волошин П.В.* Патология нервной системы при ожоговой болезни: Монография. К.: Здоров'я, 1982. 144 с.
9. *Назаров И.П., Попов А.А., Протопопов Б.В.* Пути коррекции иммунной недостаточности на разных стадиях ожоговой болезни с целью профилактики и лечения сепсиса. Анестезиол. и реаниматол. 1999; 1: 64–67.
10. *Аминов В.А.* Комплексное лечение и реадaptация детей с обширными ожогами: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Н. Новгород, 2000. 34 с.
11. *Носенко В.М.* Морфологічні зміни в нервовій системі при опіковій хворобі. Вісн. проблем біології і медицини 2001; 4: 14–21.
12. *Козинець Г.П., Коваленко О.М., Повстаний М.Ю.* Ожоговая болезнь: современные методы лечения. Журн. практ. лікаря 2004; 1: 19–23.
13. *Бернат И.* Патогенез ожоговой анемии: Монография. Будапешт: Изд-во Акад. наук Венгрии, 1975. 261 с.
14. *Шерман Д.М.* Контуры общей теории шока. Патол. физиология и эксперим. терапия 2003; 3: 9–11.
15. *Вихриев Б.С., Бурмистров В.М.* Ожоги: Монография. Л.: Медицина, 1986. 269 с.
16. *Слесаренко С.В., Гузенко Б.В., Полюк В.М.* Анализ летальности больных с ожоговой болезнью. Вестн. неотложной и восстановительной медицины 2004; 5, 4: 638–642.
17. *Атясов Н.И., Лазарев В.А., Матчин Е.Н.* Влияние в венозное русло в лечебных и диагностических целях у тяжелообожженных. Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 1993. 148 с.

ОЖОГОВАЯ СЕПТИКОТОКСЕМИЯ

Н.А. Клименко, Л.Г. Нетюхайло, А.Г. Костенко

Представлены современные взгляды на патогенез ожоговой септикотоксемии, показаны ее основные патофизиологические механизмы и клинические проявления.

Ключевые слова: ожоговая септикотоксемия, патофизиологические механизмы, клинические проявления.

BURN SEPTICOTOXEMIA

N.A. Klimenko, L.G. Netyukhaylo, A.G. Kostenko

On evidence of the literature of the native and foreign sources, in pathogenesis of the burn septicotoxemia are represented and the main pathophysiological mechanisms are shown.

Key words: burn septicotoxemia, pathophysiological mechanisms, clinical implications.

Поступила 11.02.08

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА У КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ РИТМИЧЕСКИХ ХОЛОДОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

В.Г. Бабийчук, В.И. Грищенко

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Установлено, что ритмические холодовые воздействия активно влияют на одно из патогенетических звеньев процесса ПОЛ, играющего доминирующую роль в процессах старения, приводят к усилению репаративной и синтетической внутриклеточной активности, что благоприятно сказывается на повышении устойчивости пожилого организма к действию неблагоприятных факторов, приводящих к развитию осложнений в процессе старения. Ритмические холодовые воздействия также активируют деятельность вегетативных центров, что подтверждает переход процесса модулирования ритма сердца с медленного гуморально-метаболического уровня регуляции на быстрый вегетативный уровень, не присущий пожилому организму.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, гематоэнцефалический барьер, вегетативная нервная система, каталаза, глутатионредуктаза, вариабельность сердечного ритма.

В последние годы интенсивно развиваются неинвазивные способы лечения ряда заболеваний, направленные на активацию собственных защитных систем организма [1–6]. К ним относится резонансная терапия, способствующая сенсорной стимуляции с помощью точно подобранных параметров, которые соответствуют индивидуальному особенностям колебательно-волновой природы и играют важную роль в регуляции состояния различных систем организма [7–11].

Особенно это актуально при коррекции нарушений гомеостаза организма пожилых людей, когда уровень компенсаторных реакций снижен [11].

Одним из уникальных и эффективных физиотерапевтических методов в комплексе лечения ряда заболеваний является экстремальная криотерапия (ЭКТ). ЭКТ – это универсальный метод, не имеющий возрастных, физиологических и психологических ограничений, однако требующий дополнительных фундаментальных исследований с целью обоснования его применения в различных областях медицины.

Нами обоснован метод ритмических холодовых воздействий (РХВ) на организм животных и человека, осуществляемых в специализированной криокамере с рабочей температурой -110...-120 °С. РХВ синхронизируют активность ряда адаптационных систем организма, в частности оптимизируют функцию вегетативной нервной системы (ВНС), обладают свойством модулировать и повышать активность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). С помощью РХВ можно влиять на структурно-функциональную ак-

тивность ВНС, активируя или подавляя реакции адаптации, что в ряде случаев имеет важное значение для поддержания гомеостаза [12]. Роль ВНС заключается в контроле возрастных изменений в сердечно-сосудистой и центральной нервной системах – ведущих факторах старения организма. Применяя РХВ, можно добиться оптимального уровня регулирования реакций гомеостаза, быстрой мобилизации и повышения активности различных систем компенсации и адаптации.

Целью работы явилась оценка функционального состояния миокарда старых крыс в динамике РХВ.

Материал и методы. Исследования проводили на 6- и 24-месячных белых крысах-самцах линии Вистар (1-я и 2-я группы соответственно) с учетом положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и другими научными целями» (Страсбург, 1985 г.). В каждой группе было по 7 животных. Все животные получали по три сеанса РХВ через день в криокамере при температуре -110...-120 °С. Каждый сеанс состоял из трех вхождений в криокамеру. Длительность пребывания в криокамере 1,5–2,0 мин. После первого и второго вхождения интервал пребывания животных при комнатной температуре составлял 5 мин. Через день процедура повторялась. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) изучали с помощью программы «Поли-Спектр-Ритм» (г. Иваново, Россия). ТБК-активные продукты в гомогенатах ткани сердца определяли по методу, основанному на колориметрическом измерении поглощения комплекса ма-

лонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой. Каталазную активность в гомогенате определяли спектрофотометрически по убыли H_2O_2 , а глутатионредуктазную – фотометрически на «Сагу-50» (Австралия) [13].

Результаты и их обсуждение. В процессе старения постепенно истощаются защитные системы гомеостаза организма, в частности антиоксидантные ресурсы, в результате чего становится возможной активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), что опасно для развития различных, сопутствующих старости заболеваний. Активация ПОЛ, развивающаяся в результате длительного действия эмоционального стресса, приводит к возникновению дистресса в случае истощения или ослабления антиоксидантных систем. Очевидно, нарастание ПОЛ в стареющем организме можно рассматривать как объективный критерий степени снижения адаптивных процессов и его устойчивости к действию внешних стрессовых факторов. Мы предположили, что, замедляя процессы ПОЛ с помощью РХВ, можно влиять на структурно-функциональную организацию клеток, тем самым повышая резистентность организма к действию неблагоприятных факторов. Нами установлено, что в сыворотке крови контрольных старых крыс уровень ТБК-активных продуктов был существенно выше, чем у молодых (рис. 1).

мкмоль МДА/л·10³

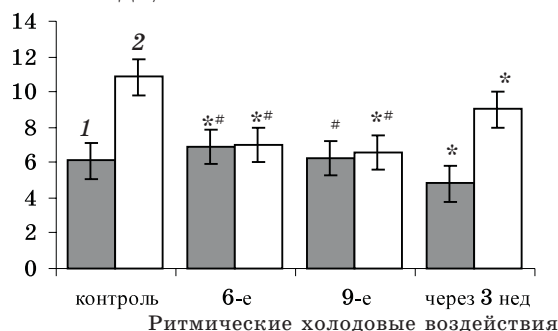


Рис. 1. ТБК-активные продукты в сыворотке крови молодых (1) и старых (2) крыс.

* достоверно относительно контроля по критерию Манна-Уитни; # относительно 3 недель воздействия

Интересно, что антиоксидантный эффект выражен после 6-го и 9-го сеансов РХВ, а содержание ТБК-активных продуктов у старых животных приближается к таковому молодых животных. Спустя 3 недели после 9-го холодового воздействия отмечено достоверное увеличение ТБК-активных продуктов у старых животных, хотя оно было значительно ниже, чем у контрольных, в то время как у молодых наблюдалось их динамическое снижение. Одним из молекулярных

механизмов повреждения клеток в пожилом организме является повышенная активность ПОЛ в мембранах кардиомиоцитов, приводящая к структурно-функциональным нарушениям.

Уровень содержания ТБК-активных продуктов в миокарде контрольных старых крыс был ниже, чем у молодых (рис. 2). Возможно, что в процессе развития ишемии миокарда в связи с ограниченным допуском кислорода к клеткам спонтанно протекающий процесс ПОЛ ингибируется, а количество его активных продуктов уменьшается.

пмоль МДА/мг белка в мин

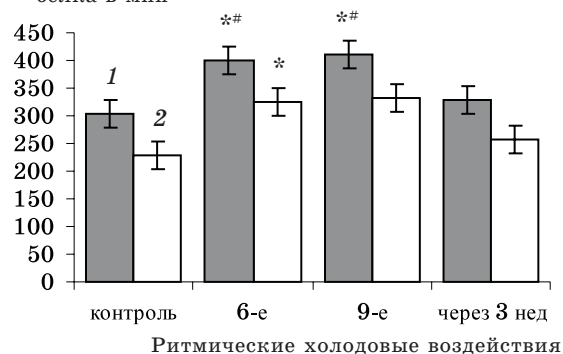


Рис. 2. ТБК-активные продукты в сердце молодых (1) и старых (2) крыс.

* достоверно относительно контроля по критерию Манна-Уитни; # относительно 3 недель воздействия

Некоторые авторы объясняют это особенностью и ролью сердца в жизнедеятельности организма [12, 14]. Даже в условиях выраженной ишемии миокарда сохраняется остаточный уровень кислорода вследствие диссоциации оксигемоглобина в капиллярном русле и его диффузии в клетки, что обеспечивает условия для образования небольших количеств продуктов ПОЛ, способных активировать системы адаптации. Нами установлено, что применяемые РХВ повышают активность ПОЛ как у молодых, так и у старых животных (рис. 2).

Очевидно, что РХВ повышают функциональные возможности и активность антиоксидантных систем старых крыс, что необходимо для стареющего организма.

С учетом особенностей взаимоотношения прооксидантно-антиоксидантной системы стареющего организма нами исследовано ферментативное звено системы антиоксидантной защиты. Как видно из рис. 3, а, каталазная активность миокарда старых крыс выше, чем у молодых. РХВ способствует достоверному повышению активности фермента после 6-го и 9-го воздействий.

У старых животных активность каталазы увеличивается лишь после 9-го сеанса

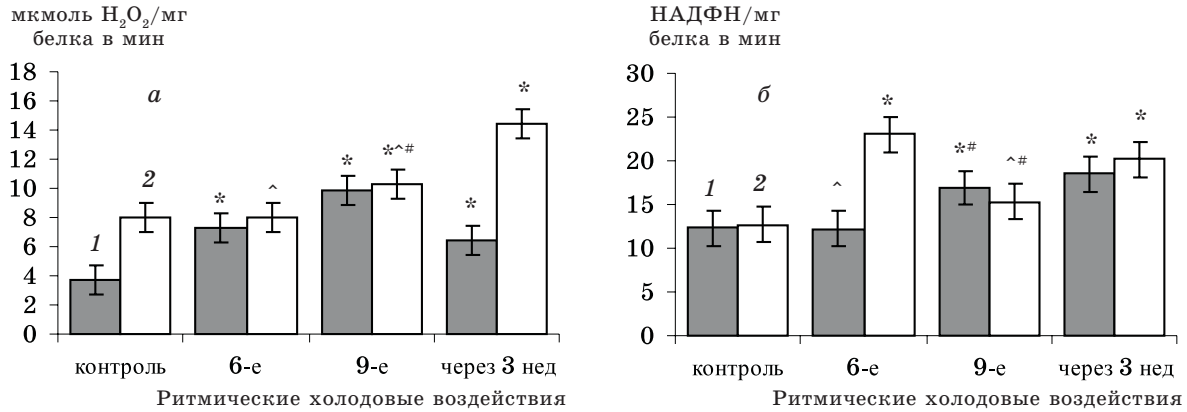


Рис. 3. Каталазная (а) и глутатионредуктазная (б) активность в сердце молодых (1) и старых (2) крыс. * достоверно относительно контроля по критерию Манна-Уитни; # относительно 6-го воздействия; ^ относительно 3 недель после воздействия

РХВ и еще в большей степени возрастает спустя 3 недели после охлаждения.

Активность глутатионредуктазы, которая является одним из ферментов глутатионзависимой антиоксидантной системы, также была подвержена существенным изменениям в динамике РХВ как у молодых, так и у старых животных. Через 3 недели после охлаждения наблюдается устойчивое повышение активности фермента по сравнению с контролем (рис. 3, б), что коррелирует со снижением интенсивности процессов ПОЛ на этих этапах экспериментов. Очевидно, что в механизмах влияния РХВ на животных важным звеном является трансформация количественных и качественных взаимоотношений прооксидантной и антиоксидантной систем организма.

Кроме того, с возрастом вносятся значительные изменения в вариабельность кровообращения. Проявлением этого является значительное снижение общей спектральной мощности нейрогуморальной регуляции в результате перехода процесса модулирования ритма сердца с вегетативного или рефлекторного уровня на гуморально-метаболический. Снижение активности ВНС имеет синхронный характер, и поэтому баланс симпатиче-

ского и парасимпатического отделов меняется незначительно. После 3-го и 6-го сеансов РХВ (рис. 4) рост общей спектральной мощности нейрогуморальной регуляции был результатом активации гуморального звена (VLF-компонент), в то время как активность симпатического и парасимпатического отделов ВНС практически не менялась (LF- и HF-компонент).

Интересно, что после 9-го сеанса РХВ наблюдался рост общей спектральной мощности в результате активации не только гуморального звена регуляции, но и симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Как показали наблюдения, в отдаленный срок (через неделю и через месяц после последнего сеанса РХВ) отмечается снижение общей спектральной мощности в сравнении с 3-м, 6-м и 9-м сеансами, однако ее значения остаются выше, чем у контрольных животных (рис. 4).

Сравнивая баланс регуляторных систем у контрольных и экспериментальных животных, а именно гуморального симпатического и парасимпатического звеньев, можно четко проследить тенденцию к повышению тонуса парасимпатического отдела ВНС и снижение активности гуморального звена регу-

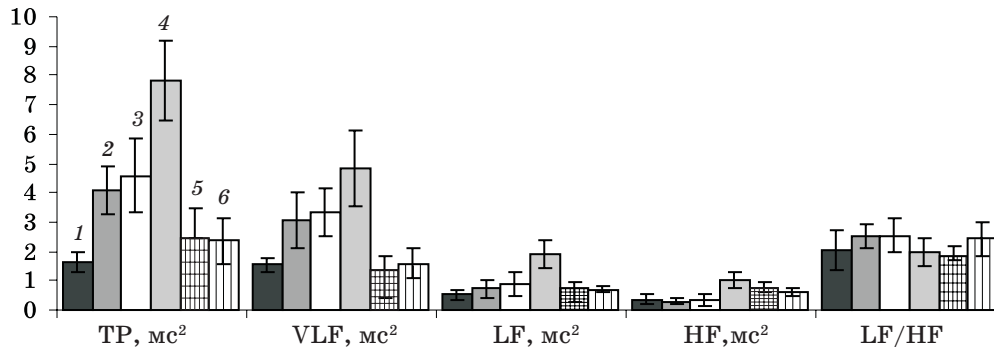


Рис. 4. Показатели спектрального анализа ВСП у старых крыс: 1 – контроль; 2 – после 3-го воздействия; 3 – после 6-го; 4 – после 9-го; 5 – через неделю; 6 – через месяц

ляции. Полученные экспериментальные данные у старых животных на фоне РХВ могут свидетельствовать о переходе с медленного гуморально-метаболического уровня регуляции на быстрый вегетативный уровень, не присущий пожилому организму.

Таким образом, в процессе эксперимента установлена четкая корреляция между состоянием прооксидантно-антиоксидантной системы и состоянием систем нейрогуморальной регуляции сердца, что дает возможность рассматривать РХВ как мощный стимулирующий фактор, повышающий адаптационные возможности пожилого организма.

Для подтверждения полученных результатов исследований на животных нами проведены доклинические испытания на добровольцах в возрасте от 50 до 65 лет. Так, благоприятное влияние ритмического охлаждения на улучшение нейрогуморальной регуляции описанным методом рассмотрим на примере добровольца Л., 54-х лет. Пациент предъявлял жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, снижение трудоспособности, плохой сон, периодические головные боли, особенно на смену погоды. В анамнезе хронические заболевания отрицает. Возникновение жалоб связывает с многолетней умственной деятельностью. Объективно: пульс – 85 уд. в мин, АД – 150/105 мм рт. ст. Анализ мочи и крови в норме. В динамике РХВ пациент отмечал улучшение общего состояния, повысилась работоспособность, улучшился сон, исчезла хроническая усталость. После 2-й процедуры: пульс – 76 уд. в мин, АД – 130/85 мм рт. ст.; через месяц: пульс – 74 уд. в мин, АД – 120/85 мм рт. ст. Наряду с замедлением пульса, нормализацией АД отмечены характерные изменения в спектрограмме ВСР.

Показатель спектральной мощности, характеризующий полную мощность спектра колебаний кардиоритма, до охлаждения составлял 1135,106 мс², после 6-го и 9-го сеансов РХВ увеличился до 4119,973 мс², а через месяц снизился, но был выше, чем в контроле, – 2160,646 мс². VLF-компонент, характеризующий состояние гуморальных

систем регуляции, увеличивался с 406,809 до 1496,86 мс² после 6-го воздействия и оставался в 2 раза выше, чем в контроле, через месяц после РХВ. Несколько возростала симпатическая вазомоторная активность, хотя после 6-го сеанса РХВ соответствовала контролю (604,235 и 647,877 мс²) с последующей тенденцией роста до 822,743 мс² через месяц. Парасимпатические влияния на активность синусового узла (HF-волны) возростали в динамике наблюдения и имели однонаправленный характер: в контроле – 124,061 мс², после 6-го воздействия – 614,381 мс², после 9-го – 399,885 мс² и через месяц после последнего воздействия – 393,465 мс².

Что касается баланса активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС (LF/HF), то в контроле и в начале охлаждения доминировали симпатические влияния (4,87 и 4,099 мс²), к 6-му воздействию возрост парасимпатический компонент (3,079 мс²), а спустя месяц после процедур парасимпатические влияния усилились еще в большей степени (2,091 мс²), что коррелировало с улучшением общего состояния.

Особенно важным и требующим дальнейших глубоких фундаментальных исследований является установленный субъективный факт возникновения после РХВ таких ощущений, как замедление течения времени для пациента, удлинение рабочего дня и недели. При дальнейшем наблюдении эти ощущения исчезли. Очевидно, в данном случае возникшие ощущения могут свидетельствовать об имеющем место факторе замедления протекающих биологических процессов в организме на уровне нейрогуморальной регуляции гомеостаза, что, по нашему мнению, может иметь важное значение как фактор стимуляции забытых в процессе длительной адаптации человека к изменившимся условиям внешней среды элементов гипобиоза. Это состояние названо нами как «инверсия» (inversion), определяющая возврат, восстановление функции адекватного восприятия пожилым организмом временной продолжительности протекающих событий.

Литература

1. *Бабийчук Г.А.* Реакция организма на краниocereбральную гипотермию. Криобиология 1988; 2: 3–8.
2. *Бабийчук Г.А., Шифман М.И.* Нейрохимические процессы в центральной нервной системе при гипотермии. К.: Наук. думка, 1989. 152 с.
3. *Бабийчук Г.А., Чижевская И.В., Марченко В.С.* Моноаминергические механизмы пространственной синхронизации биоэлектрической активности охлажденного мозга. Лечебная гипотермия: Сб. научн. тр. Харьков, 1992: 22–29.
4. *Бабийчук Г.А., Марченко В.С., Ломакин И.И., Белостоцкий А.В.* Нейрофизиологические процессы охлажденного мозга. К.: Наук. думка, 1992. 208 с.
5. *Бабийчук Г.А., Марченко В.С., Пастухов Ю.Ф. и др.* К механизмам регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера охлажденного мозга. Сообщение 1. Системное введение бомбезина

повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера для нейромедиаторов. Пробл. криобиол. 1995; 1: 3–9.

6. *Бабийчук Г.А., Марченко В.С., Шило А.В. и др.* К механизмам регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера охлажденного мозга. Сообщение 2. Ритмические холодные воздействия повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера для терморегуляторных нейромедиаторов. Пробл. криобиол. 1995; 2: 3–8.

7. *Марченко В.С., Бабийчук Г.А., Шило А.В. и др.* К механизмам регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера охлажденного мозга. Сообщение 3. Оксид азота (II) – один из триггеров проницаемости гематоэнцефалического барьера в структуре сверхмедленной управляющей системы организма. Пробл. криобиол. 1995; 3: 10–19.

8. *Марченко В.С.* К концепции экзистоэнцефалической системы охлажденного мозга. Ч. 1. Пробл. криобиол. 1997; 4: 14–20.

9. *Марченко В.С.* Экзистоэнцефалические механизмы повышения устойчивости организма к гипо- и гипертермии. Пробл. криобиол. 1998; 1: 64–65.

10. *Марченко В.С., Бабийчук В.Г., Ломакин И.И. и др.* Проницаемость гематоэнцефалического барьера для кардиотропных лекарственных веществ при краниocereбральной гипотермии. Пробл. криобиол. 1998; 2: 42–45.

11. *Марченко В.С., Полищук Л.В., Бабийчук В.Г.* Влияние ритмического охлаждения на проницаемость гематоэнцефалического барьера для экзогенного норадреналина. Пробл. криобиол. 2000; 1: 36–40.

12. *Марченко В.С., Бабийчук В.Г.* Кардиорегуляторная функция гематоэнцефалического барьера при резонансной гипотермии. Пробл. криобиол. 2001; 4: 17–29.

13. *Чернов Н.Н.* Исследование глутатионредуктазы в печени крыс. Энзимология опухолей. М.: Изд. Ун-та дружбы народов, 1979: 96–101.

14. *Биленко М.В.* Ишемические и реперфузионные поражения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М.: Медицина, 1989. 368 с.

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ МІОКАРДА У ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ РИТМІЧНИХ ХОЛОДОВИХ ДІЯНЬ

В.Г. Бабійчук, В.І. Грищенко

Встановлено, що ритмічні холодові діяння активно впливають на одну із патогенетичних ланок процесу ПОЛ, що відіграє значну роль в процесах старіння, зокрема приводять до підсилення репаративної і синтетичної внутрішньоклітинної активності, що підвищує стійкість організму похилого віку до дії несприятливих факторів. Вони також активують діяльність вегетативних центрів, які сприяють переходу процесів моделювання ритмів серця з повільного гуморально-метаболического рівня регуляції на швидкий вегетативний рівень, який є характерним для організму похилого віку.

Ключові слова: перекисне окиснення ліпідів, гематоенцефалічний бар'єр, вегетативна нервова система, каталаза, глутатіонредуктаза, варіабельність серцевого ритму.

FUNCTIONAL CHANGES IN RAT'S MYOCARDIUM UNDER RHYTHMIC COLD EFFECTS

V.G. Babijchuk, V.I. Grischenko

Since LPO plays a dominating role in processes of aging we have established, that rhythmic cold effects (RCEs) actively influence one of pathogenetic links of this process result in strengthening of reparative and synthetic intracellular activity that promoted of resistance of aged organism to the unfavorable factors. RCEs activate the activity of vegetative centers that confirms the transition of modulation process of cardiac rhythm from slow humoral-metabolic regulation level to rapid vegetative one which is not adherent to aged organism.

Key words: lipid peroxidation, blood brain barrier, vegetative nervous system, catalase, glutathione reductase, cardiac rhythm variation.

Поступила 29.11.07

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЛОКАЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Г.А. Олейник

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Показаны морфофункциональные изменения эритроцитов при глубокой локальной холодовой травме в различные периоды течения патологического процесса. Выявлено, что развитие отморожения сопровождается появлением в крови пострадавших патологических форм эритроцитов – стоматоцитов, эхиноцитов, что влечет за собой нарушение подвижности эритроцитов и тем самым нарушение их кислородно-транспортной функции. Появление в крови патологических форм эритроцитов на ранних этапах холодовой травмы может служить диагностическим критерием оценки тяжести и глубины холодового повреждения.

Ключевые слова: *холодовая травма, патологические формы эритроцитов, кислородно-транспортная функция.*

Общеизвестно, что основные изменения в организме при местном холодовом воздействии связаны с нарушением микроциркуляции, что в свою очередь проявляется нарушением реологических свойств крови и кислородно-транспортной функции эритроцитов.

Основными характеристиками, определяющими текучесть крови в капиллярах, являются ее вязкость и способность эритроцитов к изменению своей формы (деформации). Эритроцит в норме имеет возможность, изменяя свою форму от каплевидной до дискообразной, проникать через кровеносные сосуды значительно меньших размеров, чем он сам, и сохранять при этом свою кислородно-транспортную функцию [1].

Эластичность и пластичность эритроцитов определяются соотношением объема к площади, толщины к диаметру, их двояковогнутой формой, а также способностью к деформации при циркуляции в кровеносном русле. При изменении этих соотношений уменьшается пластичность эритроцита, нарушается его способность к деформации. Ряд характерных изменений, касающихся величины, формы, степени насыщения гемоглобином, могут дать ценное представление о состоянии эритропоэза и играют важную роль в диагностике и патогенетической оценке некоторых патологических состояний [2, 3].

Патологические процессы, в основе которых лежат нарушения реологических свойств крови, микроциркуляции, гипоксия, могут приводить к нарушению морфологических и функциональных свойств эритроцитов [4].

Основным звеном обмена веществ в тканях является капилляр. Количество действующих капилляров после локального хо-

лодового воздействия резко сокращается [5]. Локальная холодовая травма, как следствие внешней агрессии, проявляется в первую очередь гипоксией и нарушением клеточного метаболизма не только в участках непосредственного воздействия низких температур, но и во всех органах и системах. Это не может не влиять на морфологические и функциональные свойства эритроцитов [6–8].

В течении локальной холодовой травмы выделяют три основных периода: дореактивный (до внешнего согревания), ранний реактивный и реактивный. Диагностика глубины повреждения в дореактивном и раннем реактивном периоде затруднена. Основная клиническая картина развивается в реактивном периоде [9, 10].

Целью данной работы было изучение состояния эритроцитов у крыс в эксперименте в разные периоды течения глубокого локального холодового повреждения (отморожения).

Материал и методы. Экспериментальная работа выполнена с учетом требований комиссии по вопросам этики Харьковской медицинской академии последипломного образования МЗО Украины. Опыты проведены на 40 белых крысах линии Вистар четырехмесячного возраста (масса тела 250–300 г). Все животные были разбиты на 4 группы по 10 особей в каждой: 1-я группа – контрольная; 2-я – животные непосредственно после местного воздействия парами жидкого азота через 1–2 часа спонтанного согревания (дореактивный период); 3-я – животные через двое суток после нанесения травмы (ранний реактивный период); 4-я – животные, исследуемые в динамике, на 3-и, 7-е, 10-е, 14-е сутки после криовоздействия (реактивный период). Парами жидкого азота с помо-

щью криораспылителя стоматологического (КС-01) воздействовали на все конечности животных до снижения подкожной температуры в участке поражения до -10°C , добиваясь при этом формирования отморожения IV степени. Температура паров жидкого азота колебалась от -120 до -140°C . Для измерения подкожной температуры использовали игольчатый электронный термометр. Исследования проводили с использованием внутримышечного кетаминового наркоза. Морфометрически исследовали эритроциты периферической крови.

Исследования проведены на микроскопе МС-50 ANTI-MOULD (Австрия) при увеличении в 1000 раз с фотографической регистрацией морфологических изменений эритроцитов. Функциональное состояние эритроцитов оценивали, исследуя каплю, которую помещали между покровным и предметным стеклом, добавляя при этом одну каплю изотонического раствора NaCl. Это позволяло удерживать эритроциты во взвешенном состоянии и оценивать не только их вид и форму, но и подвижность в препарате. Мазки крови после высушивания окрашивали гематоксилином и эозином. Особенности формы и поверхностной архитектоники эритроцитов устанавливали по классификации Bessis [11].

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что в контрольной группе эритроциты представлены в виде двояковогнутых клеток разных размеров (дискоциты), выстроенных местами в монетные столбики, имеют закругленную форму, равномерно насыщены гемоглобином с легким просветлением в центре. Встречаются единичные формы с различной степенью выраженности зубчатых выростов (эхиноцит), рис. 1. Подвижность эритроцитов в препарате не нарушена.

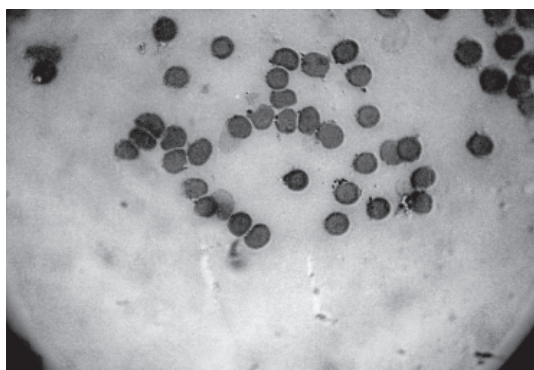


Рис. 1. Морфоэритрограмма крови крыс контрольной группы, $\times 1000$ (здесь и на рис. 2–6)

На морфоэритрограммах животных в до-реактивном периоде (2-я группа) через один час после спонтанного отогревания отмечено увеличение количества дискоидных форм

эритроцитов, формирование значительного количества коротких и длинных столбиков дискоидных клеток (слипание эритроцитов), в большом количестве представлены колонии стоматоцитов, эритроцитов, теряющих гемоглобин (рис. 2), что может привести к нарушению целостности клеточной мембраны эритроцита, которое в конечном счете может закончиться гемолизом. Подвижность эритроцитов в капле крови несколько замедлена по сравнению с контрольной.

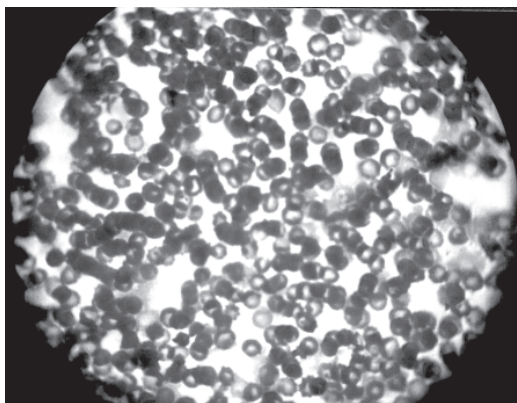


Рис. 2. Морфоэритрограмма крови крыс в дореактивном периоде

Через два часа на морфоэритрограммах отмечено формирование длинных столбиков слипшихся эритроцитов в виде слегка раздутых дисков, что свидетельствует о нарушении реологических свойств крови. Количество сфероэхиноцитов и сферостоматоцитов увеличено по сравнению с первым часом (рис. 3). Выявленные патологические формы в виде стоматоцитов подтверждают нарушения целостности клеточной мембраны и выход гемоглобина из эритроцитов, что клинически проявляется гемоконцентрацией. Подвижность эритроцитов в капле крови замедляется.

Исследования мазков крови животных в раннем реактивном периоде (3-я группа) в 1-е и 2-е сутки после нанесения местной хо-

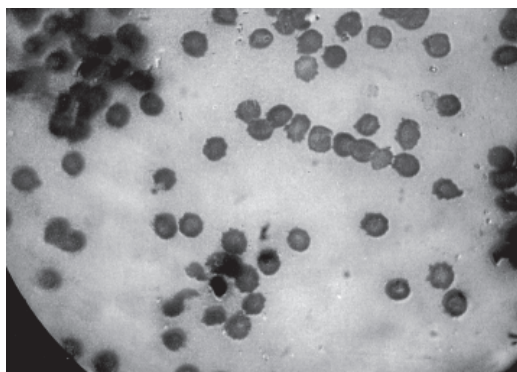


Рис. 3. Морфоэритрограмма крови крыс 2-й группы через 2 ч

лодовой травмы свидетельствуют об увеличении гемоконцентрации с преобладанием эритроцитов округлой формы на фоне нарастающего количества стоматоцитов (рис. 4).

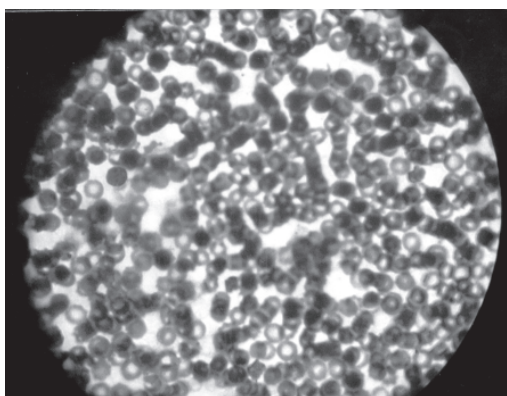


Рис. 4. Морфоэритрограмма крови крыс в раннем реактивном периоде

На морфоэритрограммах отмечено формирование длинных линий столбиков слипшихся эритроцитов в виде слегка раздутых дисков и значительное увеличение количества сферозхиноцитов и сферостоматоцитов. Преобразование микроэластометрических свойств эритроцитов до и после трансформации дискоцита в эхиноцит может быть вызвано различными агентами. Появление выростов на поверхности эритроцита приводит к уменьшению эластичности мембраны, что обусловлено противоположными силами, образующимися в процессе деформации эхиноцита. Деформация клеток усиливается с уменьшением содержания АТФ. Подвижность эритроцитов снижается.

Морфоэритрограммы животных в реактивном периоде (4-я группа) значительно изменяются. На 3-и сутки наблюдаются разрывы столбиков слипшихся эритроцитов и их нагромождения с преобладанием стоматоцитов, эхиноцитов, местами с шизоцитами в результате частичного повреждения клеточной мембраны (рис. 5). Подвижность клеток не страдает.

Исследование препаратов на 7-е сутки показало нарастание значительного количества стоматоцитов вследствие «обеднения» клеток гемоглобином (рис. 6, а). Подвижность клеток из-за анемии не нарушена. На 14-е сутки на морфоэритрограмме на фоне разноформенных нагромождений эритроцитов в виде стоматоцитов, эхиноцитов, сфероцитов отмечается формирование коротких столбиков слипшихся эритроцитов (рис. 6, б). Подвижность эритроцитов не страдает.

Таким образом, установлено, что в различные периоды течения отморожения происходят значительные изменения формы

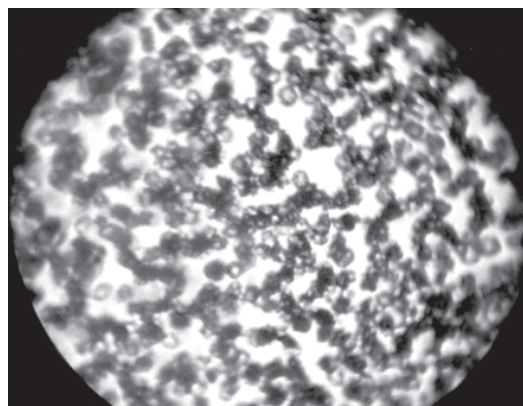


Рис. 5. Морфоэритрограмма крови крыс в реактивном периоде

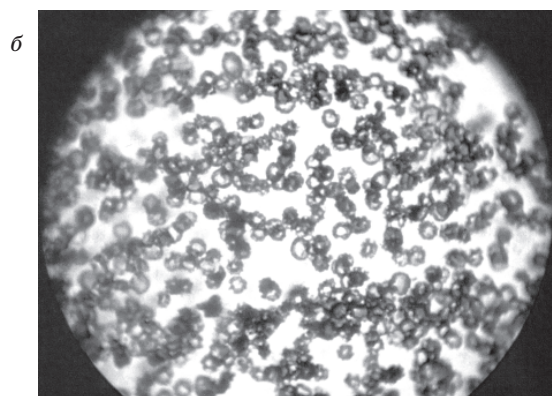
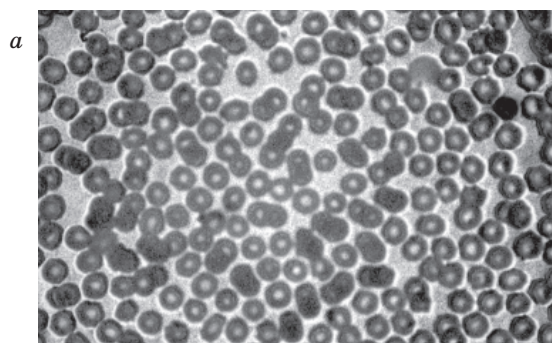


Рис. 6. Морфоэритрограмма крови крыс на 7-е (а) и 14-е (б) сутки

эритроцитов. Начинают проявляться нарушения подвижности эритроцитов в капле крови.

Выводы

1. Вовлечение в патологический процесс четырех конечностей экспериментальных животных (отморожения IV степени), вызванное парами жидкого азота с температурой $-120...-140^{\circ}\text{C}$, влияет на состояние кроветворения и способствует формированию патологических форм эритроцитов как в остром периоде заболевания (дореактивный и ранний реактивный периоды), так и в отдаленные сроки (реактивный период).

2. Трансформация эритроцитов в патологические формы свидетельствует о комплексе зависимых изменений как в структуре самой мембраны, так и на ее поверхности, следствием чего являются нарушения кислородно-транспортной функции клетки.

3. Исследование морфофункционального состояния эритроцитов в различные периоды холодовой травмы может быть использовано при оценке степени тяжести и глубины локального холодового повреждения.

Литература

1. Федоров Н.А. Нормальное кроветворение и его регуляция. М.: Медицина, 1976. 544 с.
2. Базарнова М.А. Руководство по клинической и лабораторной диагностике. К., 1982. 174 с.
3. Абрамов М.Г. Гематологический атлас. М.: Медицина, 1979. 279 с.
4. Кулешова Л.Г. Морфологічні зміни еритроцитів людини за умов охолодження. Фізіол. журн. 2005; 51, 3: 73–77.
5. Котельников В.П. Отморожения. М.: Медицина, 1988. 254 с.
6. Вихриев Б.С., Кичемасов С.Х., Скворцов Ю.Р. Местные поражения холодом. Л.: Медицина, 1991. 189 с.
7. Дмитренко А.С. Світлооптичні та ультраструктурні зміни мікроциркуляторного русла (МЦР) і скелетних м'язів на висоті дії загальної глибокої гіпотермії. Галиц. лікарн. вісн. 2003; 10, 2: 83–85.
8. Григорьева Т.Г. Холодовая травма. 2. Отморожения. Междунар. мед. журн. 2001; 7, 2: 42–47.
9. Бердиев Н.Б., Парамонов Б.А. Отморожения конечностей в эксперименте. Здравоохранение Таджикистана 1987; 4: 99–100.
10. Штыхно Ю.М., Василевский В.Ю., Сандомирский Б.П., Пустовойт П.А. Реологические свойства артериальной и венозной крови крыс после прижизненного оледенения конечности. Патол. физиология и эксперим. терапия 1983; 3: 81–85.
11. Bessis M. Living blood cells and their ultrastructure. Berlin, Heidelberg, N.Y., 1973. 767 p.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ЕРИТРОЦИТІВ ПРИ ЛОКАЛЬНІЙ ХОЛОДОВІЙ ТРАВМІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Г.А. Олійник

Показано морфофункціональні зміни еритроцитів при глибокій локальній холодовій травмі в різні терміни перебігу захворювання. Виявлено, що розвиток холодової хвороби супроводжується появою в крові патологічних форм еритроцитів – стоматоцитів, ехіноцитів, що призводить до порушень рухливості еритроцитів і тим самим до порушення їхньої киснево-транспортної функції. Поява в крові патологічних форм еритроцитів на ранніх етапах холодового ушкодження може бути інформативним критерієм при оцінці тяжкості локального холодового ушкодження.

Ключові слова: холодова травма, патологічні форми еритроцитів, киснево-транспортна функція.

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF ERYTHROCYTES AT GENERAL AND LOCAL FROSTBITE IN THE EXPERIMENT

G.A. Oleinik

The article morphofunctional changes of erythrocytes at dup local frostbite in different stages of disease development are presented. It is revealed, that development of frostbite is followed of the appearance of pathological forms of erythrocytes (stomacytes, echinocytes) in the blood, that entails the disorder of erythrocytes mobility and promotes the disturbance of their oxygen-transport function. The appearance of pathological forms of erythrocytes in the blood at early stages of frostbite can be served as the diagnostic criteria at the estimation of the severity of frostbite.

Key words: frostbite, pathological forms of erythrocytes, oxygen-transport function.

Поступила 17.01.08

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ОСТРОМ ИНФЕКЦИОННОМ ВОСПАЛЕНИИ

Н.А. Клименко, С.В. Татарко, И.В. Сорокина

Харьковский национальный медицинский университет

Показано, что при остром инфекционном воспалении в селезенке реакция в виде гиперплазии фолликулов с формированием активных светлых центров, усиления бласттрансформации В-лимфоцитов, продукции интерлейкинов проявляется на 2-е сутки и сохраняется до 7-х. На 10-е–21-е сутки выявляются признаки редукции фолликулов, возможно, в связи с усиленным выходом В-клеток, однако к 28-м суткам морфофункциональное состояние органа нормализуется. В период с 6-го часа до 14-х суток уменьшается популяция CD3⁺-клеток. К 5-м–7-м суткам увеличивается содержание CD4⁺-клеток и уменьшается – CD8⁺-клеток. Индекс CD4/CD8 достигал пика на 5-е–7-е сутки и с 10-х был близок к исходному. Содержание В-лимфоцитов (CD45RA⁺-клеток) увеличивается с 1-х по 14-е сутки с максимумом на 7-е. Количество макрофагов (ED1-клеток) возрастает с 1-х до 7-х суток с пиком на 7-е. Увеличивается количество IgE⁺-клеток с максимумом на 7-е–10-е сутки. Количество IgG⁺- и IgM⁺-клеток повышено с 3-х до 10-х суток с пиками на 7-е.

Ключевые слова: селезенка, острое инфекционное воспаление, гистологическая структура, иммуногистохимический статус лимфоидной популяции.

Как известно, органы иммунной системы делятся на центральные (тимус и красный костный мозг) и периферические (селезенка, лимфоузлы и лимфатические протоки, лимфоидные структуры глоточного кольца, диффузная лимфоидная ткань слизистых оболочек) [1, 2]. В тимусе происходит превращение костномозговых клеток в Т-лимфоциты, а вырабатываемые в нем гормоны завершают функциональное созревание Т-лимфоцитов, повышают секрецию ими цитокинов [3]. В периферических органах происходит взаимодействие зрелых неиммунных лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками с последующей антигензависимой дифференцировкой лимфоцитов.

Ранее [4] нами было описано морфофункциональное состояние центрального органа иммуногенеза – тимуса при остром инфекционном воспалении. Реакция же основного периферического органа иммуногенеза – селезенки остается неисследованной.

Как известно, белая пульпа селезенки – это лимфоидная ткань. Она включает фолликулы, состоящие в основном из В-лимфоцитов, и периартериальные лимфатические муфты, богатые Т-лимфоцитами. В фолликулах происходит антигензависимая пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов и выработка антител. Периартериальные зоны рассматриваются как тимусзависимые зоны селезенки, в которых Т-лимфоциты проходят антигензависимую пролиферацию и дифференцировку [3].

Целью исследования было выявить морфофункциональные особенности селезенки в динамике острого инфекционного воспаления у крыс.

Материал и методы. Опыты проведены на 66 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Воспаление вызывали введением в область бедра суточной культуры *St. aureus*, штамм АТСС-25923, содержащей 2 млрд микробных тел в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [5]. Начиная с 6-го часа и по 28-е сутки воспаления исследовали селезенку на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм с помощью обзорной окраски гематоксилином и эозином, по ван Гизон (выявление коллагенизации), PAS-реакции (на нейтральные мукополисахариды), по Маллори (выявление волокнистых структур соединительной ткани), реакции Хейла (на гликозаминопротеогликаны), по Фельгену–Россенбеку (на ДНК) и Браше (на РНК) [6]. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм прямым методом Кунса по методике Brosnan [7]. Иммунные клетки и иммуноглобулины дифференцировали с помощью крысиных моноклональных антител (МКА), меченных ФИТС, к антигенам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD4 (Т-лимфоциты-хелперы), CD8 (Т-лимфоциты-супрессоры), CD45RA (В-лимфоциты), ED1 (макрофаги), а также к IgE, IgG, IgM («Serotec», Великобритания). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использовани-

ем светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3.

Полученные результаты статистически обработали [8].

Результаты и их обсуждение. У интактных животных гистологическая структура селезенки была четко представлена. Орган покрыт капсулой, состоящей из коллагеновых и эластичных волокон, между которыми обнаруживались фибробласты и небольшое количество гладкомышечных клеток. В составе коллагеновых волокон преобладал коллаген III типа, очагово отмечался и коллаген I типа. Известно, что оба эти коллагена являются так назыв. интерстициальными коллагенами, при этом коллаген I типа рассматривается в качестве зрелого коллагена, III типа – менее зрелого, так назыв. молодого коллагена [9]. От капсулы в толщу паренхимы отходят тонкие трабекулы. Во всех наблюдениях четко определялось разделение на белую и красную пульпу.

Основу белой пульпы составляли нежные ретикулярные волокна, окрашивающиеся по Маллори в синий цвет. В петлях ретикулярных волокон располагались лимфоциты фолликула. Относительный объем белой пульпы составил $(42 \pm 10) \%$, красной пульпы – $(58 \pm 12) \%$ (табл. 1). Белая пульпа была представлена многочисленными фолликулами различных размеров с преобладанием крупных полигональной формы экземпляров. В фолликулах крупных и средних размеров четко определялись периартериальные Т-зоны, характеризующиеся высокой плотностью лимфоцитов, и более светлые мантийные зоны. В мелких фолликулах четко

выявлялись, как правило, периартериальные Т-зоны, а В-зоны лишь намечались. Практически все крупные и средние фолликулы имели хорошо выраженные светлые центры, в которых среди Т- и В-лимфоцитов много плазмобластов и макрофагов. Описанная гистологическая картина селезенки соответствует современным представлениям о физиологической норме [10].

Центральная артерия фолликула чаще располагалась эксцентрично, просвет ее свободен, эндотелиальные базальные мембраны слабо PAS-позитивны, эндотелиоциты высокие, со светлым округлым ядром и относительно необильной цитоплазмой. В Т-зоне преобладают малые лимфоциты. В В-зоне фолликулов преобладают малые и средние формы лимфоцитов, хотя довольно часто обнаруживаются и бластные формы, характеризующиеся наличием интенсивно базофильного ядра, имеющего неправильную форму, и обильной цитоплазмы (лимфобласты), а также плазматические клетки и макрофаги. Плазмобласты отмечались в среднем в количестве 6–8 в поле зрения, а макрофаги – 4–6 клеток в поле зрения.

Красная пульпа селезенки представлена большим числом венозных синусов, перегородок между ними и селезеночными тяжами. Стенки венозных синусов выполнены эндотелиоцитами, расположенными на PAS-позитивной базальной мембране. В красной пульпе селезенки между венозными синусами обнаруживались селезеночные тяжи, состоящие из волокнистой соединительной ткани и расположенными между стромальными структурами Т- и В-лимфоцитами, макро-

Таблица 1. Морфометрическая характеристика селезенки в динамике острого инфекционного воспаления у крыс ($n=6$) ($M \pm t$)

Срок исследования	Плотность лимфоцитов в 1 мм^2 площади фолликула, экз.		Относительный объем, %	
	Т-зона	светлый центр	фолликулов	красной пульпы
Контроль	9567 ± 146	6123 ± 111	42 ± 10	58 ± 12
6-й ч	9686 ± 136	6211 ± 125	41 ± 11	59 ± 10
1-е сут	9835 ± 142	$6972 \pm 130^{\wedge}$	43 ± 10	57 ± 9
2-е сут	$10145 \pm 180^*$	$7877 \pm 140^{\wedge}$	49 ± 14	51 ± 12
3-и сут	$10194 \pm 157^{\#}$	$7632 \pm 150^{\wedge}$	50 ± 15	50 ± 13
5-е сут	$10235 \pm 174^{\#}$	$7567 \pm 120^{\wedge}$	51 ± 13	49 ± 11
7-е сут	9245 ± 150	$5374 \pm 137^{\#}$	49 ± 15	51 ± 13
10-е сут	$8234 \pm 110^{\wedge}$	$4125 \pm 111^{\wedge}$	40 ± 15	60 ± 18
14-е сут	$8924 \pm 130^{\#}$	$4935 \pm 120^{\wedge}$	41 ± 13	59 ± 14
21-е сут	$9030 \pm 120^*$	$5300 \pm 170^{\#}$	42 ± 14	58 ± 15
28-е сут	$9115 \pm 132^*$	$5678 \pm 110^*$	42 ± 16	58 ± 14

* $p < 0,05$; # $p < 0,01$; ^ $p < 0,001$ по сравнению с контролем (интактные крысы). Здесь и в табл. 2.

фагами. Последние хорошо определялись PAS-реакцией, так как характеризуются напряженным гликолизом [9]. Т-лимфоциты (CD3, CD4, CD8) локализовались преимущественно в периартериальных зонах фолликулов и красной пульпе селезенки, В-лимфоциты (CD45RA) – в светлых центрах и мантийных зонах фолликулов, а также в красной пульпе. Во всех зонах селезенки определялись макрофаги (ED1), моноциты и NK-клетки, единичные клетки-продуценты IgG и IgM, а также интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО, ИЛ-2RL, ИЛ-4. В просветах синусоид определялись эритроциты, нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты.

В начальных сериях эксперимента (6-й час и 1-е сутки) гистологическая картина и морфометрические показатели практически не отличались от контроля. Микроскопическая картина четко представлена.

На 2-е сутки отмечалось некоторое увеличение относительного объема белой пульпы (табл. 1). Белая пульпа представлена многочисленными фолликулами различных размеров с преобладанием средних и крупных. В крупных и средних фолликулах четко определялись периартериальные Т-зоны, характеризующиеся высокой плотностью лимфоцитов, и более светлые мантийные зоны. Плотность лимфоцитов в периартериальной зоне, а также в светлом центре фолликула имеет тенденцию к повышению. Мелких фолликулов, не имеющих светлых центров, мало. В светлых центрах фолликулов среди Т- и В-лимфоцитов много плазмобластов и макрофагов. Описанная морфологическая картина белой пульпы соответствовала таковой при антигенной стимуляции [11].

В центральной артерии выявлялось набухание эндотелиоцитов, что также характерно для антигенной стимуляции. Эндотелиальные базальные мембраны слабо, местами умеренно PAS-позитивны. В составе базальной мембраны выявлялся коллаген IV типа в виде свечения неравномерной интенсивности. Накопление коллагена IV типа в составе базальной мембраны сосудов характерно для базальных мембран в норме [12]. Плазмобласты отмечались в среднем в количестве 6–10 в поле зрения, а макрофаги – 6–12 клеток в поле зрения, что указывает на усиление реакций как плазматизации, так и макрофагальной.

На 5-е сутки относительный объем белой пульпы еще больше увеличен, красной пульпы – уменьшен (табл. 1). Фолликулы белой пульпы крупные, с хорошо выраженными светлыми центрами. Плотность лимфоцитов в периартериальной зоне фолликула несколько выше контрольного показателя,

равно как и плотность клеток, расположенных в светлом центре. Нарастают плазматизация селезенки и макрофагальная реакция, увеличивается количество клеток-продуцентов интерлейкинов, что указывает на усиление антигенного воздействия.

На 10-е сутки отмечается некоторая редукция фолликулов, что обосновывается уменьшением относительного объема белой пульпы по сравнению с контролем и предыдущими сроками эксперимента, уменьшается плотность лимфоцитов как в Т-зоне фолликулов, так и в светлых центрах (табл. 1). Известно, что последнее обусловлено как усиленной миграцией иммунных клеток из селезенки в кровь, так и активацией их апоптоза непосредственно в зонах их расположения в органе. Указанное рассматривается как ответная реакция исследуемого органа на антигенное воздействие [13]. Известно, что под влиянием сильной антигенной стимуляции усиленная миграция иммунных клеток в сочетании с их апоптозом приводит к так назыв. «опустошению» Т- и В-зон. Однако подобные явления в наших исследованиях отсутствовали. Уменьшаются степень выраженности плазмоцитарной и макрофагальной реакций, а также относительный объем клеток-продуцентов интерлейкинов. Таким образом, наблюдаемые на 10-е сутки изменения свидетельствуют об уменьшении силы антигенного воздействия.

На 14-е и 21-е сутки сохраняется тенденция, описанная на 10-е сутки, а к 28-м суткам гистологическая картина, морфометрические показатели и иммуногистохимические характеристики приближаются к контрольным показателям.

В динамике воспаления экспрессия CD3⁺-клеток имела тенденцию к снижению в период с 6-го часа до 14-х суток с минимумом на 7-е и к 21-м суткам возвращалась к исходной (табл. 2). Количество CD4⁺-клеток практически не отличалось от исходного, несколько снижаясь на 6-й час, 1-е и 14-е сутки и повышаясь на 5-е–7-е. Число CD8⁺-клеток было несколько ниже исходного на 1-е и 3-и–10-е сутки и повышалось на 6-й час и 21-е сутки. Экспрессия CD45RA⁺-клеток была несколько повышена на 1-е–14-е сутки с максимумом на 7-е и возвращалась к исходной на 21-е. Содержание ED1⁺-клеток было достоверно увеличено с 1-х до 7-х суток с максимумом на 7-е. Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) возрастал на 3-и–10-е сутки с пиком на 5-е–7-е и с 14-х суток практически не отличался от контроля.

Экспрессия IgE⁺-клеток отсутствовала в контроле и в период с 6-го часа по 2-е и на 28-е сутки, была выражена на 7-е и 10-е су-

Таблица 2. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток

Срок исследования	Клетки, экспрессирующие			
	CD3	CD4	CD8	CD45RA
Контроль	36,00±2,50	78,00±7,50	26,00±2,60	58,00±5,50
6-й ч	34,00±2,80	76,00±6,00	27,00±2,00	57,00±5,00
1-е сут	32,00±2,50	77,00±6,50	25,00±2,40	59,00±6,20
2-е сут	32,00±2,70	78,00±7,00	26,00±2,30	60,00±6,00
3-и сут	31,00±2,60	78,00±7,20	24,00±2,50	60,00±6,50
5-е сут	30,00±2,40	79,00±8,00	24,00±2,30	62,00±5,80
7-е сут	28,00±2,80	79,00±8,30	24,00±1,90	63,00±6,50
10-е сут	32,00±3,00	78,00±7,60	25,00±2,80	62,00±5,00
14-е сут	33,00±3,30	77,00±7,00	26,00±2,50	60,00±6,00
21-е сут	36,00±2,70	78,00±8,00	27,00±3,00	58,00±5,00
28-е сут	38,00±3,00	78,00±7,40	26,00±3,00	57,00±5,50

тки, на 3-и–5-е и 14-е–21-е сутки обнаруживались следы IgE (табл. 2). Количество IgG⁺- и IgM⁺-клеток было достоверно повышено с 3-х до 10-х суток с пиками на 7-е.

Описанные особенности основных клонов иммунных клеток в различные сроки эксперимента подтверждают факт нарастания антигенной стимуляции с 1-х по 7-е сутки. С 10-х суток наблюдается начало нормализации количества иммунных клеток – маркеров антигенной стимуляции, а к 28-м – относительные объемы основных клонов иммунных клеток в селезенке приближаются к контролю, что свидетельствует, с одной стороны, о высоких компенсаторно-приспособительных возможностях этого органа, с другой – об адекватном ответе на острое инфекционное воспаление лимфомакрофагально-плазмочитарного звена селезенки.

Как было показано ранее, острое инфекционное воспаление характеризуется развитием в тимусе акцидентальной трансформации, протекающей с 6-го часа и по 10-е сутки в четыре последовательные фазы (I–IV) и являющейся адекватным ответом тимуса на антигенное воздействие бактериальной природы. На 14-е сутки воспаления начинается восстановление лимфоидной популяции тимуса, и к 28-м суткам гистологическая структура тимуса полностью восстанавливается. В то же время в селезенке реакция на антиген проявляется на 2-е сутки в виде гиперплазии фолликулов с формированием активных светлых центров, усиления бласттрансформации В-лимфоцитов, продукции интерлейкинов. Указанное активное состояние органа сохраняется до 7-х суток. К 10-м суткам выявляются признаки редукции фолликулов, что может быть связано с усилен-

ным выходом В-клеток, продолжающимся до 21-х суток, однако к 28-м суткам морфофункциональное состояние органа нормализуется.

Популяция CD3⁺-клеток в тимусе уменьшается со 2-х до 14-х суток с минимумом на 7-е и к 21-м суткам возвращается к исходной, в селезенке картина была сходной, однако начиналась раньше – с 6-го часа. При этом в обоих органах увеличивается содержание CD4⁺-клеток в тимусе на 2-е–10-е сутки с пиком на 5-е–7-е, в селезенке – на 5-е–7-е. Число CD8⁺-клеток в тимусе было несколько ниже исходного на 1-е и 5-е сутки, в то время как в селезенке – на 3-и–7-е. Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) в тимусе был повышен на 1-е–2-е и 5-е–7-е сутки, в селезенке возрастал на 3-и–10-е с пиком на 5-е–7-е. Содержание В-лимфоцитов (CD45RA⁺-клеток) в тимусе было увеличено с 1-х по 28-е сутки с максимумами на 7-е и 21-е, в селезенке – до 14-х суток с максимумом на 7-е. Количество макрофагов (ED1-клеток) в тимусе возрастает на 2-е и с 5-х по 28-е сутки с пиком на 7-е, в селезенке увеличено с 1-х до 7-х суток с максимумом на 7-е. В тимусе с 10-х суток обнаруживались следы IgE, тогда как в селезенке экспрессия IgE⁺-клеток была выражена на 7-е и 10-е сутки, на 3-и–5-е и 14-е–21-е сутки обнаруживались следы IgE. В тимусе количество IgG⁺- и IgM⁺-клеток было повышено с 1-х суток и до окончания эксперимента с пиками соответственно на 7-е–10-е и 7-е сутки, в селезенке – возрастало с 3-х до 10-х суток с пиками на 7-е. Вместе с тем увеличение количества IgG⁺- и IgM⁺-клеток в тимусе может объясняться их поступлением из крови на фоне исходно низкого содержания, в то время как в селезенке происходит вследствие

в селезенке в динамике острого инфекционного воспаления у крыс ($n=6$), ($M \pm t$) %

рецепторы		Иммуноглобулинпродуцирующие клетки		
ED1	CD4/CD8	Е	G	М
6,00±0,40	3,00±0,24	–	9,00±0,95	6,00±0,55
7,00±0,45	2,81±0,20	–	8,50±0,70	6,00±0,50
7,50±0,40*	3,08±0,30	–	9,00±0,90	7,00±0,60
7,50±0,50*	3,00±0,20	–	9,50±0,80	7,00±0,55
8,00±0,50 [#]	3,25±0,35	Следы Ig	12,00±0,95*	8,00±0,70*
8,00±0,60*	3,29±0,30	Следы Ig	14,00±1,00 [#]	9,00±0,75 [#]
8,50±0,55 [#]	3,29±0,35	1,00±0,01 [^]	15,00±1,50 [#]	10,00±0,85 [#]
7,00±0,50	3,12±0,30	1,00±0,02 [^]	12,00±0,90*	9,00±0,703
6,00±0,45	2,96±0,20	Следы Ig	11,00±0,80	7,00±0,65
6,00±0,50	2,88±0,10	Следы Ig	9,00±0,85	6,00±0,45
5,00±0,35	3,00±0,30	–	9,00±0,90	6,00±0,50

усиления образования клеток и продукции иммуноглобулинов.

Таким образом, количество Т-клеток в селезенке уменьшается, по-видимому, раньше, поскольку в тимусе это маскируется усиленной миграцией костномозговых клеток. В то же время активация Т-лимфоцитов в тимусе происходит раньше. В тимусе количество В-клеток увеличивается, по-видимому, в результате поступления из крови, в то время как в селезенке – в результате пролиферации с одновременным усиленным выходом. Как и следовало ожидать, в селезенке значительно возрастает продукция иммуноглобулинов, увеличение же количества Ig⁺-клеток в тимусе, как указывалось, по-видимому, связано с их поступлением из крови.

Выводы

В селезенке при остром инфекционном воспалении реакция в виде гиперплазии фолликулов с формированием активных светлых центров, усиления бласттрансформации

В-лимфоцитов, продукции интерлейкинов проявляется на 2-е сутки. Указанное активное состояние органа сохраняется до 7-х суток. На 10-е–21-е сутки выявляются признаки редукции фолликулов, возможно, в связи с усиленным выходом В-клеток, однако к 28-м суткам морфофункциональное состояние органа нормализуется. В период с 6-го часа до 14-х суток уменьшается популяция CD3⁺-клеток. При этом к 5-м–7-м суткам увеличивается содержание CD4⁺-клеток и уменьшается количество CD8⁺-клеток. Соответственно индекс CD4/CD8 достигал пика на 5-е–7-е сутки и с 10-х суток был близок к исходному. Содержание В-лимфоцитов (CD45RA⁺-клеток) увеличивается с 1-х по 14-е сутки с максимумом на 7-е. Количество макрофагов (ED1-клеток) возрастает с 1-х до 7-х суток с максимумом на 7-е. Увеличивается количество IgE⁺-клеток с максимумом на 7-е–10-е сутки. Количество IgG⁺- и IgM⁺-клеток повышено с 3-х до 10-х суток с пиками на 7-е.

Литература

1. Фрейдлин И.С. Структура, функции и регуляция иммунной системы: Иммунодефицитные состояния. Под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. СПб.: Фолиант, 2000: 17–90.
2. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2001. 224 с.
3. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Манько В.М. Контроль и регуляция иммунного ответа. Л.: Медицина, 1981. 311 с.
4. Клименко Н.А., Татарко С.В., Сорокина И.В. Морфофункциональное состояние тимуса при остром инфекционном воспалении. Медицина сьогодні і завтра 2008; 1: 4–8.
5. Чернух А.М. Инфекционный очаг воспаления. М.: Медицина, 1965. 323 с.
6. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медгиз, 1961. 340 с.
7. Brosnan M. Immunofluorescence vysetrovanie formalinovego materialu. Čs. Patol. 1979; 15, 4: 215–220.
8. Кулаицев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA. М.: Информатика и компьютеры, 1999. 341 с.
9. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981. 312 с.
10. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. М.: Медицина, 1996. 304 с.

11. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммуная система, стресс и иммунодефицит. Элиста: Джангар, 2000. 184 с.
12. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 224 с.
13. Хлыстова З.С. Становление системы иммуногенеза плода человека. М.: Медицина, 1987. 256 с.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕЛЕЗИНКИ ПРИ ГОСТРОМУ ІНФЕКЦІЙНОМУ ЗАПАЛЕННІ

М.О. Клименко, С.В. Татарко, І.В. Сорокіна

Показано, що при гострому інфекційному запаленні в селезінці реакція у вигляді гіперплазії фолікулів з формуванням активних світлих центрів, посилення бласттрансформації В-лімфоцитів, продукції інтерлейкінів виявляється на 2-гу добу і зберігається до 7-ї. На 10-ту–21-шу добу виявляються ознаки редукції фолікулів, можливо, у зв'язку з посиленим виходом В-клітин, проте до 28-ї доби морфофункціональний стан органа нормалізується. З 6-ї години до 14-ї доби зменшується популяція CD3⁺-клітин. До 5-ї–7-ї доби збільшується вміст CD4⁺-клітин і зменшується – CD8⁺-клітин. Індекс CD4/CD8 досягав піку на 5-ту–7-му добу і з 10-ї був близьким до вихідного. Вміст В-лімфоцитів (CD45RA⁺-клітин) збільшується з 1-ї до 14-ї доби з максимумом на 7-му. Кількість макрофагів (ED1-клітин) зростає з 1-ї до 7-ї доби з піком на 7-му. Збільшується кількість IgE⁺-клітин з максимумом на 7-му–10-ту добу. Кількість IgG⁺- і IgM⁺-клітин підвищена з 3-ї до 10-ї доби з піками на 7-му.

Ключові слова: селезінка, гостре інфекційне запалення, гістологічна структура, імуногістохімічний статус лімфоїдної популяції.

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL STATE OF SPLEEN AT ACUTE INFECTIOUS INFLAMMATION

N.A. Klimentko, S.V. Tatarko, I.V. Sorokina

It was shown, that at acute infectious inflammation in the spleen on 2nd day hyperplasia of follicles with formation of active light centers, B-cell blast-transformation intensification, and interleukin production developed. Indicated active state of spleen is maintained up to 7th day. On 10th–21st days signs of follicle reduction are observed possibly connected with increased B-cell outflow, though by 28th day morphological and functional state of the spleen is becomes normal. During period between 6th hour and 14th day CD3⁺-cell population is decreased. At that by 5th–7th day CD4⁺-cell number is increased and CD8⁺-cell number is decreased. Correspondingly, CD4/CD8 index had peak on 5th–7th day and starting from 10th day was close to initial value. B-cell number (CD45⁺-cells) is increased from 1st to 14th days with peak on 7th day. The number of macrophages (ED1-cells) is increased from 1st to 7th days with peak on 7th day, the number of IgE⁺-cells is increased with peak on 7th–10th days. The number of IgE⁺ and IgM⁺-cells is increased from 3rd to 10th day with peaks on 7th days.

Key words: spleen, acute infectious inflammation, histological structure, immunohistochemical state of lymphoid population.

Поступила 28.02.08

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНИ ЛЕГКОГО ПРИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н.А. Клименко, Е.А. Павлова, И.В. Сорокина

Харьковский национальный медицинский университет

При выяснении участия клеток иммунной системы в местных иммунных реакциях легких при острой сердечной недостаточности с помощью морфологических и иммуногистохимических методов установлено, что в базальных мембранах эпителия легких усиливается синтез коллагена IV типа, в ткани легкого выявлена относительная активация В- и Т-клеточных популяций, что приводит к увеличению продукции ИЛ-6, в то время как снижение количества макрофагов приводит к снижению продукции ИЛ-1.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, бронхоассоциированная лимфоидная ткань, иммунокомпетентные клетки.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются наиболее распространенной патологией и основной причиной заболеваемости и смертности. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что у больных с данными заболеваниями встречаются нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, в основе которых, видимо, лежат сложные процессы воспалительного повреждения тканей и нарушения микроциркуляции.

Иммунная система легких человека совместно с мукоцилиарным аппаратом, альвеолярными макрофагами играет важную роль в местных защитных реакциях легких в норме и патологии, особенно при антигенных воздействиях и воспалительных заболеваниях [1–3]. В воздухоносных путях иммунная система представлена бронхоассоциированной лимфоидной тканью, располагающейся в толще покровного эпителия, возле желез и в их строме [4–6]. Среди клеток преобладают лимфоциты, ретикулярные клетки, макрофаги, фибробласты, плазматические клетки. Иммунокомпетентные клетки различаются по фенотипу и обеспечивают сохранение функционального состояния слизистой оболочки, поэтому актуальным является изучение местного иммунного ответа при патологических процессах [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение морфологических и иммуногистохимических изменений легких при острой сердечной недостаточности (ОСН) для получения более полного представления об участии клеток иммунной системы в местных иммунных реакциях.

Материал и методы. Исследованы легкие в 18 аутопсийных наблюдениях (судебно-медицинский материал) у лиц зрелого и пожилого возраста (35–65 лет). Причинами смерти в 9 случаях были ДТП и механическая

асфиксия (контроль) и в 9 – внезапная коронарная смерть. Во всех наблюдениях исключены воспалительные заболевания на основании макро- и микроскопического исследования. Материал фиксировали в 10%-ном водном растворе нейтрального формалина и после спиртовой проводки подвергали парафиновой проводке. Готовили серийные срезы толщиной $4-5 \cdot 10^{-6}$ м. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей. Препараты, окрашенные фукселеном на эластические волокна по Вейгерту и докрашенные пикрофуксином по методу ван Гизон, использовали для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур. С помощью ШИК-реакции по Мак-Манусу–Хочкинсу (контроль с амилазой) выявляли нейтральные мукополисахариды. Препараты изучали в микроскопе «Olympus BX-41» (Япония) с последующим видеомикроскопическим фотографированием. Относительные объемы основных структурных компонентов и плотность иммунных клеток определяли в микроскопе «Olympus BX-41» с помощью программы «Olympus DP-Soft» (Version 3 : 1).

Имуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм непрямым и прямым методами Кунса по методике Brosnan. Иммунные клетки дифференцировали с помощью моноклональных антител (МКА) фирмы «Serotec» к различным клонам клеток: CD3 (общая популяция Т-лимфоцитов), CD22 (общая популяция В-лимфоцитов), CD8 (Т-супрессоры цитотоксические), CD4 (Т-хелперы), CD56 (моноциты-макрофаги), CD18 (нейтрофильные гранулоциты), IgA-, IgM- и IgG-, а также ИЛ-1- и ИЛ-6- продуцирующим клеткам. Коллагены I, IV типировали МКА (No-

vocastra Laboratories Ltd), а III – ІМТЕК Ltd (Россия). В качестве люминесцентной метки использовали F (ab)-2 – фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченные ФИТЦ. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе «ЛЮ-МАМ-И2» (Россия) с использованием светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Интенсивность свечения коллагенов определяли на микрофлюориметре с ФЭУ-35 и выражали в условных единицах, равных току, протекающему через измерительный прибор, выраженных в микроамперах. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток определяли с помощью сетки Г.Г. Автандилова в люминесцентном микроскопе. Все цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. В изученном материале кусочков легочной ткани людей, умерших от ОСН, так же как и в контроле, выявлялись мелкие бронхи, бронхиолы и альвеолярная паренхима. Мелкие бронхи имели четко выраженную мышечную пластинку слизистой оболочки с явлениями дистрофических изменений в виде глыбчатой зернистости, появляющейся в цитоплазме миоцитов. Выстилающий бронхи эпителий был преимущественно однорядным, местами двухрядным. Отмечались уплотнение эпителиальной выстилки мелких бронхов, очаговая десквамация эпителиоцитов, а также очаговая регенерация. Базальные эпителиальные мембраны были несколько утолщены и неравномерно ШИК-позитивны с преобладанием участков ярко-малинового окрашивания, чередующегося с зонами умеренного окрашивания. Иммуногистохимически в составе описанных мембран выявлялся коллаген IV типа в виде свечения неравномерной интенсивности. Сопоставление серийных срезов, окрашенных при ШИК-реакции и обработанных МКА к коллагену IV типа, выявило в зонах выраженной ШИК-реакции яркое свечение коллагена IV типа, а в зонах умеренной ШИК-реакции – слабое или умеренное (рис. 1). Так же, как и в контроле, терминальные бронхиолы при ОСН были выстланы реснитчатым однорядным эпителием, местами уплотненным и десквамированным. В цитоплазме эпителиоцитов выявлялись дистрофические изменения. Иммуногистохимически выявлялся коллаген IV типа, при этом в зонах утолщения и выраженной ШИК-реакции отмечалось яркое свечение.

При исследовании альвеолярной паренхимы обращало на себя внимание наличие эмфизематозных изменений практически во всех наблюдениях этой группы (рис. 2). Как правило, возле зон эмфиземы отмечались не-

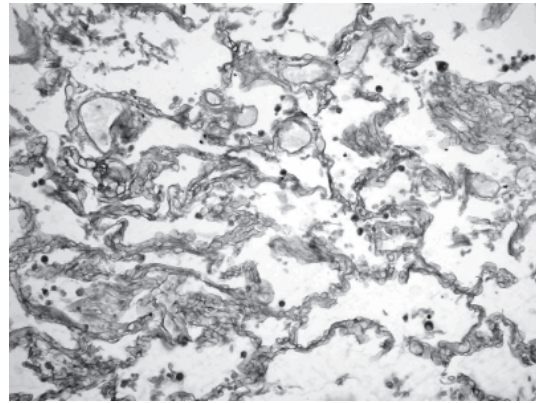


Рис. 1. Умеренно ШИК-позитивные базальные мембраны и ярко ШИК-позитивные макрофаги в просвете альвеол и в альвеолярных стенках легких в контроле. ШИК-реакция, $\times 200$



Рис. 2. Зона эмфизематозного вздутия в легком при острой сердечной недостаточности. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

большие участки ателектазов. Межалвеолярные перегородки были несколько утолщены по сравнению с контролем. В их составе наблюдались оба типа интерстициальных коллагенов – I и III. Так же, как и в группе контроля, преобладал коллаген III типа, однако интенсивность его свечения достоверно (в 1,1 раза) превышала таковую в контроле (табл. 1). В отношении более зрелого коллагена (I типа) выявлялась тенденция к повышению интенсивности его свечения по сравнению с контролем в 1,05 раза.

Альвеолоциты были расположены на неравномерно ШИК-позитивных базальных мембранах. При ШИК-реакции преобладали зоны умеренной интенсивности, а также встречались участки яркой малиновой окраски. В этих зонах свечение коллагена IV типа было усиленным. В целом интенсивность свечения коллагена IV типа в легочной ткани при ОСН несколько повышена по сравнению с контролем (табл. 1, рис. 3).

На базальных мембранах располагались эпителиоциты 1-го и 2-го типов с заметным

Таблица 1. Интенсивность свечения коллагенов в препаратах легкого при острой сердечной недостаточности (ОСН), ($M \pm m$) мкА

Коллаген типа	Группа	
	контроль	ОСН
I	18,00±0,25	19,00±0,68
III	26,00±0,54	29,00±0,81*
IV	8,00±0,22	9,00±0,66

$p < 0,05$.

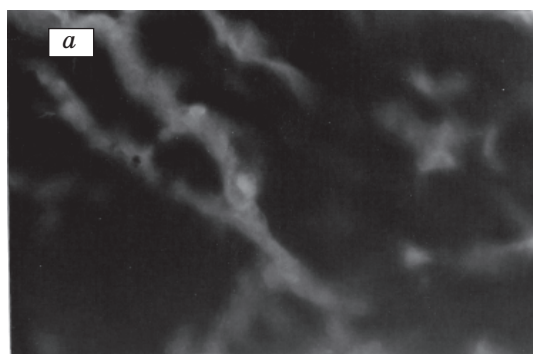


Рис. 3. Свечение коллагена III типа в составе межальвеолярных перегородок в легких. Непрямой метод Кунса с моноклональными антителами:

a – умеренной интенсивности, контроль, $\times 400$; *б* – яркое, при острой сердечной недостаточности, $\times 600$

преобладанием клеток 1-го типа. Так же, как и в группе контроля, альвеолоциты 1-го типа имели плоское, темное базофильное ядро и необильную умеренно эозинофильную и слабо ШИК-позитивную цитоплазму. Эпителиоциты 2-го типа представляли собой крупные округлые или овальные клетки. Ядра альвеолоцитов 2-го типа были овальными, некрупными, умеренно базофильными, как правило, сильно выступали в просвет альвеол. Цитоплазма клеток была объемной, умеренно или ярко ШИК-положительной. В группе с ОСН по сравнению с контро-

лем чаще отмечались дистрофические изменения в альвеолоцитах, а также выявлялись десквамированные альвеолоциты в просвете альвеол. На поверхности эпителиальных бронхиальных и альвеолярных мембран очагово, в виде слабого свечения, так называемого «следа», отмечалось отложение иммунных комплексов, содержащих IgM и IgA.

Артериолы были расширены, кровенаполнены, базальные мембраны артериол – умеренно ШИК-позитивны, чаще тонкие, местами утолщенные, вследствие как отложения иммунных комплексов, содержащих IgM, IgA и IgG, так и очагово усиленного синтеза коллагена IV типа (рис. 4). Следует подчеркнуть, что иммунные комплексы не были распространены, выявлялись очагово, в виде слабого свечения.

Эндотелиоциты располагались в один слой, местами были с явлениями десквамации. Ядра клеток были овальными, слабо базофильными, а цитоплазма – умеренно эозинофильной и слабо ШИК-позитивной.

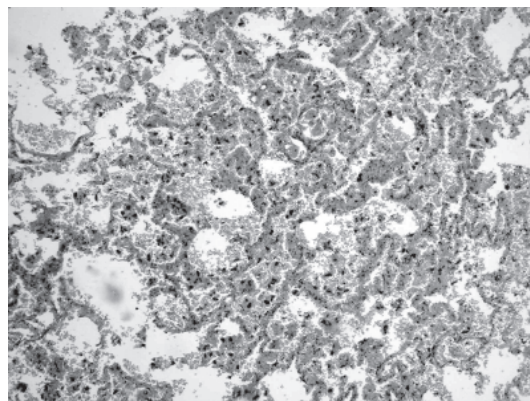


Рис. 4. Полнокровные сосуды и диапедезные кровоизлияния в легких умерших при острой сердечной недостаточности. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Имуногистохимическое исследование показало, что основными зонами расположения иммунных клеток в легких умерших от ОСН, так же как и в контроле, являлись межальвеолярные перегородки, периваскулярные пространства, а также бронхоассоциированная лимфоидная ткань. Показатели относительных объемов основных клонов иммунных клеток отражают совокупные результаты, полученные при исследовании как альвеолярного, так и бронхиального компонентов легких (табл. 2).

В межальвеолярных перегородках легочной ткани умерших от ОСН так же, как и в группе контроля, иммуногистохимически были обнаружены все основные клоны иммунных клеток – CD3 (общая популяция Т-лимфоцитов), CD22 (общая популяция В-лим-

Таблица 2. Иммуногистохимические показатели в препаратах легкого при острой сердечной недостаточности (ОСН) (n=10), (M±m) %

Показатель	Группа	
	контроль	ОСН
Клетки, экспрессирующие рецепторы		
CD3	42,0±2,0	48,0±4,5
CD4	64,0±3,1	65,0±3,8
CD8	30,0±2,0	35,0±2,4
CD22	46,0±4,0	49,0±3,9
CD56	10,0±0,9	9,0±0,6
CD18	3,5±0,08	3,0±0,05
CD4/CD8	2,1±0,04	1,85±0,01
ИЛ-продуцирующие		
ИЛ-1	11,0±1,0	9,0±1,1
ИЛ-6	10,0±1,2	11,0±1,0
IgM	18,0±1,5	22,0±1,5
IgA	16,0±1,9	20,0±1,9
IgG	1,4±0,004	3,6±0,006*

* p<0,05.

фоцитов), CD56 (моноциты-макрофаги). При этом наблюдалось некоторое уменьшение макрофагальной популяции, на что указывала тенденция к уменьшению относительного объема CD56 (в 1,11 раза) по сравнению с контролем, тогда как относительные объемы CD3 и CD22 несколько возрастали (в 1,14 и 1,06 соответственно). Макрофаги, так же как и в контроле, располагались как в толще межальвеолярных перегородок, так и между альвеолами, а также в просвете альвеол (рис. 5).

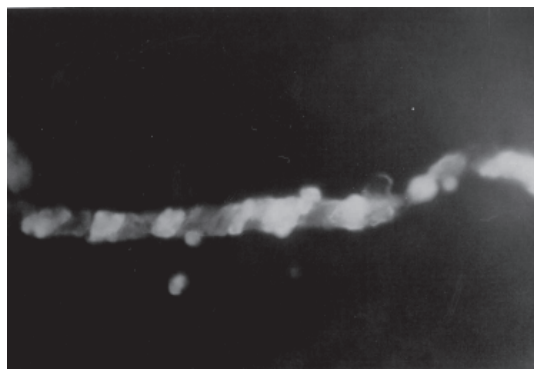


Рис. 5. Макрофаги, экспрессирующие рецепторы к CD56, в альвеолярной стенке легкого при острой сердечной недостаточности. Непрямой метод Кунса с моноклональными антителами, ×600

Среди В-лимфоидной популяции выявлялись клетки-продуценты иммуноглобулинов. Относительные объемы этих клеток определялись с учетом свечения в составе иммунных комплексов. Выявлялась тенденция к повышению относительного объема IgM-, IgA- и IgG-продуцентов в 1,22, 1,25 и 2,57 раза соответственно по сравнению с контролем (табл. 2), как и в группе контроля, нейтрофильные гранулоциты (CD18) были единичными.

В стенках бронхов субэпителиально, а также между эпителиоцитами отмечались элементы бронхоассоциированной лимфоидной ткани в виде В-лимфоцитов (CD22), клеток-носителей поверхностных иммуноглобулинов М и А, Т-лимфоцитов (CD3) (среди них как CD4, так и CD8), макрофагов (CD56) и единичных нейтрофилов (CD18). Внутри популяции Т-лимфоцитов отмечалось нарастание супрессорной активности, вследствие чего отмечалось снижение иммунорегуляторного индекса в 1,13 раза по сравнению с контролем (табл. 2). Так же, как и в альвеолярной ткани, в слизистой оболочке бронхов несколько уменьшалась популяция макрофагов и увеличивалась популяция CD3 и CD22, а также, как было отмечено, происходили изменения среди клеток-продуцентов иммуноглобулинов и Т-лимфоцитов. Среди иммунных клеток выявлялись клетки-продуценты ИЛ-1 и ИЛ-6. При этом относительный объем клеток, экспрессирующих мембранные рецепторы к ИЛ-1, при ОСН оказался сниженным в 1,22 раза по сравнению с контролем, а к ИЛ-6 – повышенным в 1,1 раза (табл. 2).

Таким образом, в легочной ткани при ОСН выявлены склеротические и дистрофические процессы, обусловленные, по-видимому, хронической гипоксией вследствие атеросклеротического поражения сосудов сердца, предшествующего развитию ОСН. Усиление синтеза коллагена IV типа в базальных мембранах эпителия, возможно, также обусловлено гипоксией и усугубляет метаболические нарушения в эпителиоцитах, так как именно коллаген IV типа, поддерживая стабильность базальных мембран, способствует сохранению внутриклеточного гомеостаза [7]. Для местных иммунных реакций легких при ОСН характерно наличие некоторого дефицита макрофагальной популяции на фоне относительной активации как В-, так и Т-клеточной популяции. При этом внутри Т-клеточной популяции нарастает супрессорная активность. Возможно, дефицит макрофагов обусловлен нарушением кровообращения, поскольку среди легочных макрофагов был высок процент моноцитов

крови. По-видимому, именно с дефицитом макрофагов связано снижение продукции ИЛ-1, тогда как некоторое увеличение продукции ИЛ-6 сочетается с активацией Т-клеточного звена. По сравнению с контролем на эпителиальных базальных мембранах при ОСН выявляется фиксация иммунных комплексов, состоящих из IgM и IgA, а на сосудистых базальных мембранах к ним присоединялись еще и IgG. Эти отложения выражены слабо и обнаруживаются, как правило, в виде «следов». Возможно, это является проявлением дисгаммаглобулинемии, развивающейся при ОСН.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении возможны, в частности в виде изучения морфофункциональных особенностей ткани легкого при хронической сердечной недостаточности.

Литература

1. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: АПП «Джингар», 2000. 184 с.
2. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.
3. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 224 с.
4. Sminia T., van der Brugge-Gamelkoorn G.J., Jeurissen S.N. Structure and function of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT). Crit. Rev. Immunol. 1989; 9: 1–8.
5. Tscherning T., Pabst R. Bronchus associated lymphoid tissue (BALT) is not present in the normal adult lung but in different disease. Pathobiology 2000; 68: 1–8.
6. Moyron-Quiroz J.E., Rangel-Moreno J., Kusser K. et al. Role of inducible bronchus associated lymphoid tissue (BALT) in respiratory immunity. Nat. Med. 2004; 10: 927–934.
7. Etherington D.J., Pugh D., Silver L. Collagen degradation in an experimental lesion: studies on the role of the macrophage. Acta Biol. Med. Ger. 1981; 40 (10–11): 1625–36.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИНИ ЛЕГЕНЬ ПРИ ГОСТРІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ М.О. Клименко, О.О. Павлова, І.В. Сорокіна

При з'ясуванні участі клітин імунної системи в місцевих імунних реакціях легень при гострій серцевій недостатності за допомогою морфологічних і імуногістохімічних методів встановлено, що в базальних мембранах епітелію легень посилюється синтез колагену IV типу, в тканині легень виявляється відносна активація В- та Т-клітинних популяцій, причому остання сприяє збільшенню продукції ІЛ-6, у той час як дефіцит макрофагів призводить до зниження продукції ІЛ-1.

Ключові слова: гостра серцева недостатність, бронхоасоційована лімфоїдна тканина, імунокомпетентні клітини.

MORPHOFUNCTIONAL PARTICULARITIES OF LUNG TISSUE DURING ACUTE CARDIAC INSUFFICIENCY N.A. Klimentenko, Ye.A. Pavlova, I.V. Sorokina

During finding out the role of cells of immune system in local immune reactions of lungs in acute cardiac insufficiency with the help of morphological and immunohistochemical methods. It is established that in the basal membranes of the lung epithelium the collagen type IV synthesis is intensified. It is revealed relative activation of B- and T-lymphocytes populations, therefore, the latter event promotes increasing of IL-6 production, while deficit in macrophages results in decrease of IL-1 production.

Key words: acute cardiac insufficiency, broncho-associated lymphoid tissue, immunocompetent cells.

Поступила 05.02.08

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ИШЕМИИ НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ И МЕХАНИЧЕСКУЮ ПРОЧНОСТЬ ТОЛСТОКИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА

В.В. Бойко, И.В. Криворотько, О.В. Макотринский

Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, г. Харьков

Изучены закономерности морфологических изменений ткани толстой кишки с моделированными венозным стазом и ишемией в зоне толсто-толстокишечного анастомоза в сроки до 14 суток после наложения анастомоза. Выявлено, что регрессия процессов ишемии и начало формирования грануляционной ткани в зоне толстокишечного анастомоза наиболее поздно (с 7-х – 9-х суток) наблюдалась в группе животных с моделью ишемии кишечной стенки. Сделан вывод, что применение дезагрегантной и сосудистой терапии может снизить частоту несостоятельности анастомозов у больных, которые перенесли переднюю резекцию прямой кишки, резекцию сигмовидной кишки и все виды гемикольэктомий.

Ключевые слова: экспериментальная модель, толстокишечный анастомоз, ишемия.

Несмотря на значительные достижения в хирургии желудочно-кишечного тракта, осложнения в виде частичной или полной несостоятельности швов анастомозов продолжают оставаться основной причиной неудовлетворительных результатов и летальности в послеоперационном периоде. Несостоятельность швов анастомозов наблюдается в 0,5–3,0 % случаев при операциях на желудке и двенадцатиперстной кишке, в 2,8–8,5 % случаев – на тонкой и в 4–18 % случаев – на толстой кишке [1–4]. Основными причинами несостоятельности анастомозов после операций с использованием сегментов толстой кишки являются нарушения кровоснабжения в анастомозируемых сегментах кишки [5, 6].

Целью данной работы была разработка экспериментальной модели ишемизированной стенки толстой кишки и изучение на данной модели факторов, характеризующих биологическую и механическую прочность межкишечного анастомоза.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 78 крысах линии Вистар обоего пола массой 250–300 г, разделенных на три группы. Животным 1-й (контрольной) группы (18 шт.) вводили наркоз и накладывали шов на нативный сегмент толстой кишки, после чего изучали изменения, происходящие в процессе восстановления целостности кишечной стенки в 1, 3, 7 и 10-е сутки. Животным 2-й (опытной) группы (30 шт.) моделировали венозный стаз в зоне анастомоза путем перевязки сегментарной вены кишки и изучали изменения в кишечной стенке в 1-й час через 1, 3, 7, 10 и 14 суток. Животным

3-й (опытной) группы (30 шт.) модель анастомоза выполняли на предварительно ишемизированной слепой кишке после перевязки сегментированной артерии и изучали характер изменений непосредственно после воздействия и в те же сроки, что и крыс 2-й группы.

Моделирование осуществляли следующим образом. В стерильных условиях под общим наркозом животным выполняли срединную лапаротомию. После мобилизации купола слепой кишки выделяли артерию и вену илеоколика, шелковой лигатурой перевязывали артерию либо вену, которые кровоснабжают данный участок толстой кишки. После этого в зоне кровоснабжения данного сегментарного сосуда стенку кишки вскрывали скальпелем от одного до другого брыжеечного края и накладывали однорядный шов с атравматическим нерассасывающимся материалом полипропилен 5-0. Брюшную полость после промывания антисептиком ушивали наглухо.

Морфологические изменения в кишечной стенке изучали по данным световой микроскопии препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, по ван Гизон, причем изучали ткани, взятые на расстоянии от 0,3 до 0,5 см от места межкишечного анастомоза, что, по мнению большинства исследователей, наиболее точно характеризует изменение морфологической картины в анастомозе при использовании экспериментальной модели на мелких лабораторных животных. Состояние микроциркуляторного русла сегмента кишки изучали методом прижизненной контактной микроскопии с помощью

микроскопа «Люмам К 1» с фоторегистрирующей насадкой (фотоаппарат Canon A700) при увеличении 250. Функциональное состояние зоны анастомоза изучали с помощью разработанной для экспериментальных животных манометрической пробы с красителем [7].

Статистическую обработку полученных данных выполняли методом вариационного и корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение. У животных контрольной группы на 1-е сутки в стенке кишки и прилегающих участках брыжейки отмечались изменения, характерные для воспалительной реакции, слизистый и подслизистый слои были отечны, с явлениями кровоизлияний, в жировой клетчатке брыжейки обнаруживались множественные очаговые и сливные кровоизлияния с появлением на 3-и-5-е сутки очагов некрозов, с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией подслизистого слоя. На 7-е сутки после операции в зоне анастомоза отмечались изменения, характерные для начала вторичного заживления кишечной стенки. Появлялась грануляционная ткань с присущими ей клеточными элементами, в зонах некрозов происходило восстановление слизистой оболочки и рост железистого эпителия. К 10-м суткам указанные изменения сохранялись, к 14-м – появилась плотная грануляционная ткань с формированием рубца. Стенка кишки, удаленная от зоны анастомоза на 0,3–0,5 см, практически восстанавливала свою структуру уже к 10-м суткам, хотя сохранялась незначительная лейкоцитарная инфильтрация подслизистого слоя и брыжейки кишки.

У животных 2-й группы в 1-е сутки отмечались изменения, аналогичные изменениям в контрольной группе животных: поля кровоизлияний в подслизистом и мышечном слоях с множественными отслойками слизистой оболочки, гематомы в брыжейке кишки с полнокровием и тромбозами большинства как артериальных, так и венозных сосудов. На 3-и-5-е сутки после операции у животных отмечались полнокровие тканей брыжейки и другие изменения, характерные для развернутой воспалительной реакции в стенке кишки. Следует отметить, что прилежащие к зоне анастомоза участки кишки сохраняли свою структуру: несмотря на наличие воспалительной инфильтрации подслизистого слоя и клетчатки, наблюдались явления гиперсекреции со стороны бокаловидных клеток слизистой оболочки. К 7-м суткам сохранялись явления полнокровия как в брыжейке кишки, так и в мышечном слое, к 10-м суткам сохранялась воспалительная инфильтрация

всех слоев стенки кишки. Полнокровие сосудов сохранялось и в дальнейшем – до 14-х суток, с явлениями воспалительной инфильтрации клетчатки, хотя данная ситуация не сопровождалась выраженными деструктивными изменениями структуры кишечной стенки – слизистая оболочка практически во всех участках была сохранена, бокаловидные клетки несколько расширены. В целом деструктивные изменения в зоне анастомоза у животных 2-й группы уже к 10-м суткам претерпевали обратное развитие, а полнокровие не приводило к генерализованным тромбозам в сосудах брыжейки и клинически значимой ишемии кишечной стенки. Ни у одного животного этой группы не зафиксировано явление перитонита на почве несостоятельности швов анастомоза.

Наиболее выраженными морфологические изменения были в стенке кишечника у животных 3-й группы. Уже через 1 час после перевязки сегментарной артерии наблюдалось венозное полнокровие кишки, которое также было подтверждено микроскопическим исследованием. На 1-е сутки после операции наблюдались выраженный интерстициальный отек всех слоев стенки кишки, многочисленные венозные тромбозы на фоне практически тотального венозного полнокровия как небольших, так и более крупных вен. В брыжейке отмечались петехиальные кровоизлияния, наблюдалось множество очагов некроза слизистой оболочки как в зоне анастомоза, так и в стенке кишки, расположенной на расстоянии 0,3–0,5 см от зоны анастомоза. К 3-м суткам указанные изменения прогрессивно нарастали, достигали максимального развития к 5-м–7-м суткам, когда была отмечена гибель двух животных вследствие диффузного перитонита на почве несостоятельности анастомоза. К 7-м суткам у животных сохранялось резкое расширение вен брыжейки, существенно более выраженное, чем у животных 2-й группы. На фоне ишемии сохранялись воспалительная инфильтрация слизистой оболочки и подслизистого слоя, частичная десквамация эпителия и запустевание многих артериальных сосудов. Данная картина соответствует максимальному проявлению воспалительной реакции в стенке кишки. Именно в эти сроки, по данным многих исследователей, наблюдается ослабевание механической составляющей кишечного шва, а биологическая прочность его еще не наступает.

В эти сроки состояние микроциркуляторного русла во всех группах животных характеризовалось наиболее выраженным угнетением кровотока на уровне как артериального, так и венозного звена.

На 7-е сутки у животных контрольной и 2-й группы наблюдались деструктивные изменения микрогемодикуляторного звена: парез микрососудов, замедление кровотока в них, образование вначале пристеночных, затем обтурирующих тромбов. Истинные капилляры в этих условиях практически не функционировали. У животных 3-й группы на 7-е сутки были отмечены изменения микрогемодинамики, соответствующие наибольшему разгару клинической картины воспаления. В артериолах и венах наблюдалось сладжирование эритроцитов, образование в них как красных, так и белых тромбов. Соответственно локализации воспалительных инфильтратов отмечались «поля» выраженной ишемизации кишечной стенки с тенденцией к их увеличению и слиянию. Резко нарушалась архитектура сосудов, их взаимное расположение напоминало «геометрию острых углов». В поле зрения микроскопа в подавляющем большинстве капилляров кровоток не отмечался. Сосудистая стенка во многих участках теряла целостность, становилась проницаемой для альбумина, меченного люминофором.

Состояние микроциркуляторного русла у животных всех групп через 7 суток после операции представлено в таблице.

Изменения микрососудистого русла стенки толстой кишки животных на 7-е сутки после наложения анастомоза

Показатель	Группы животных		
	1-я (контроль)	2-я	3-я
Кол-во капилляров на 1 мм ²	88,0±0,4	75,0±0,6	40,5±0,2
Артериоловеноулярное соотношение, ЕД	0,34	0,71	0,1
Частота локально спазмированных артериол, %	50,1±4,2	30,3±4,7	75,0±2,2
Состояние кровотока, баллов	8,0	7,0	3,0

К 14-м суткам после операции в основном затухали сосудистые и воспалительные изменения в кишечной стенке, хотя сохранялись венозное полнокровие и отек подслизистого слоя.

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о существенном измене-

нии процессов заживления анастомоза в зависимости от наличия дополнительных отягощающих факторов, наиболее выраженных у животных 3-й группы (с моделью ишемии кишки), проявившихся в виде ишемии и венозного стаза в кишечной стенке. Указанные изменения сопровождалось образованием отека и некрозов всех слоев стенки, что в двух случаях явилось причиной несостоятельности швов на 5-е и 7-е сутки. Начало формирования грануляционной ткани наблюдалось у животных контрольной группы уже с 5-х суток, запаздывало на 1–2 дня у животных 2-й группы, в то время как у животных 3-й группы было отмечено на 7-е–9-е сутки.

Выводы

1. Наиболее существенными факторами, затрудняющими процесс заживления кишечного анастомоза, являются ишемия и гипоксия кишечной стенки, что приводит к нарушениям микрогемодинамики и микроциркуляции, а на 5-е–7-е сутки после операции может проявляться частичной либо полной несостоятельностью толстокишечных анастомозов.

2. Выявленная закономерность свидетельствует о необходимости заблаговременного применения дезагрегантной и сосуди-

стой терапии у больных, которые перенесли переднюю резекцию прямой кишки, резекцию сигмовидной кишки и все виды гемиколэктомий, также коррекции белкового обмена в виде более ранней и интенсивной терапии белковыми препаратами в послеоперационном периоде.

Литература

1. Буянов В.М., Егоров В.И., Счастливцев И.В. О значении подслизистого слоя при сшивании органов желудочно-кишечного тракта. *Анналы хирургии* 1999; 4: 28–33.
2. Куцый А.С., Шальков Ю.Л. Внутривентральная резекция: оценка несостоятельности анастомоза. *Харк. хірург. школа* 2006; 3 (22): 55–56.
3. Boyle N.H., Manifold D., Jordan M.H., Mason R.C. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser Doppler flowmetry during colonic resection. *J. Am. Coll. Surg.* 2000; Nov., 191(5): 504–510.
4. Lipska M.A., Bisset I.P., Parry B.R., Merrie A.E. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J. Surg.* 2005; Jul., 76 (7): 579–585.

5. *Mattiessen P., Hallbook O., Andersson M. et al.* Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis.* 2004; Nov., 6 (6): 462–469.
6. *Алиев Ф.Ш., Чернов И.А., Молокова О.А. и др.* Взгляд на механическую прочность кишечного анастомоза. *Бюл. сибирск. медицины* 2003; 2: 89–94.
7. Пат. 30083. UA. Спосіб оцінки герметичності анастомозу. В.В. Бойко, І.В. Криворотько, В.Г. Грома, О.Д. Євтушенко. Опубл. 11.02.2008. Бюл. № 3.

ВПЛИВ ФАКТОРІВ ІШЕМІЇ НА БІОЛОГІЧНУ І МЕХАНІЧНУ МІЦНІСТЬ ТОВСТОКИШКОВОГО АНАСТОМОЗУ

V.V. Boyko, I.V. Krivorotko, O.V. Makotrinsky

Вивчено закономірності морфологічних змін тканини товстої кишки з модельованими венозним стазом та ішемією в зоні товсто-товстокишкового анастомозу у строки до 14-ї доби після накладання анастомозу. Виявлено, що регресія процесів ішемії й початок формування грануляційної тканини в зоні товстокишкового анастомозу найбільш пізно (з 7-ї–9-ї доби) спостерігалася в групі тварин з моделлю ішемії кишкової стінки. Зроблено висновок, що застосування дезагрегантної та судинної терапії може знизити частоту неспроможності анастомозів у хворих, які перенесли передню резекцію прямої кишки, резекцію сигмоподібної кишки й усі види геміколектомій.

Ключові слова: експериментальна модель, товстокишковий анастомоз, ішемія.

INFLUENCE OF FACTORS ISHEMY ON THE BIOLOGICAL AND MECHANICAL DURABILITY OF COLONIC ANASTOMOSIS

V.V. Boyko, I.V. Krivorotko, O.V. Makotrinsky

Experimental ishemy model of bowel wall was designed to determine whether venous or arterial blood flow loss in colonic anastomotic tissues associated with histologic alteration of colon during 14 days post-operatively. Alterations process regress and granular tissue formation has been found most later, from 7–9 day, in group of animals with ischemia. Postoperative supplemental desagregant and vasoprotective therapy may have beneficial effects of anastomotic healing after anterior resection of rectum, sigmoid and other colonic resections.

Key words: experimental model, colonic anastomosis, ishemy.

Поступила 06.12.08

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРЫС: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*А.В. Зайченко, Т.В. Деева, Ю.Б. Ларьяновская,
А.В. Кудина, Н.Я. Павленко*

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков
Харьковский национальный медицинский университет*

Выраженность и распространенность патоморфологических изменений, возникающих в плаценте крыс при моделировании экспериментальной плацентарной недостаточности, зависит не только дозы, но и от продолжительности введения тетрахлорметана. Это следует учитывать при выборе модели на этапе доклинического изучения новых лекарственных средств, предназначенных для фармакологической коррекции плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: плацента, плацентарная недостаточность, экспериментальная модель, тетрахлорметан.

Плацентарная недостаточность – синдром, в основе которого, независимо от причин, лежат морфофункциональные изменения, развивающиеся в плаценте в разные сроки гестации [1–5]. В настоящее время появляется все больше лекарственных препаратов, предназначенных для фармакологической коррекции плацентарной недостаточности, причем выбор схемы лекарственной терапии зависит от типа плацентарной недостаточности (острая или хроническая), степени ее тяжести (компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная) и др. В связи с этим важно выбрать корректную экспериментальную модель на этапе доклинического изучения новых лекарственных средств, предлагаемых в качестве гравидопротекторов для лечения плацентарной недостаточности.

Задачей данного исследования было проследить выраженность морфологических изменений в плаценте крыс при различных режимах введения тетрахлорметана – ксенобиотика, широко используемого в экспериментальных фармакологических исследованиях для моделирования патологических состояний, сопровождающихся повреждением биологических мембран различных органов.

Материал и методы. Объектом изучения служили плаценты 39 самок белых беспородных крыс массой 200–240 г, получавших 50%-ный масляный раствор тетрахлорметана (ТХМ) при различных режимах введения токсиканта. Первой группе беременных крыс (n=8) раствор вводили на 12-й и 13-й день гестации внутриматочечно однократно в дозе 4 мл/кг (двухдневная модель острой

плацентарной недостаточности). Второй группе беременных крыс (n=6) раствор вводили с 12-го по 15-й день гестации внутриматочечно в дозе 4 мл/кг (четырёхдневная модель подострой плацентарной недостаточности). Третьей группе беременных крыс (n=7) раствор вводили с 12-го по 18-й день гестации подкожно в дозе 2,0 мл/кг (семидневная модель хронической плацентарной недостаточности). Контролем во всех случаях служили здоровые беременные самки (n=6 в каждой группе). Забой животных проводили на 14-й, 16-й и 20-й день беременности соответственно. Материал обрабатывали по стандартным гистологическим методикам, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизон, шифф-периодной кислотой. Кроме обзорной микроскопии, проводили морфометрические измерения.

Результаты. После введения ТХМ, независимо от длительности воздействия и пути введения, изменяется архитектура плаценты: увеличиваются размеры трофоспонгиума и заметно истончается лабиринт, являющийся наиболее метаболически активной частью плаценты. Трофоспонгиум гемохориальной плаценты крыс в морфологическом плане идентичен периферическому цитотрофобласту плаценты человека, и по аналогии его гипертрофию можно рассматривать как признак незрелости органа [6, 7]. Однако после двукратного введения агента заметного нарушения структуры децидуальной оболочки и трофоспонгиума не происходит. После четырех- и семикратного воздействия материнские сосуды децидуальной обо-

лочки часто тромбированы, периваскулярные ткани отечны, на поверхности оболочек определяются гематомы. В спонгиозном слое на месте гликогенных островков определяются крупные полости, пустые или выполненные оксифильным аморфным веществом. В результате семидневного воздействия ТХМ децидуальные клетки подвергаются гидрической дистрофии.

ТХМ свойственно вызывать в органах воспалительные процессы [3], но интенсивности их изменяется с увеличением длительности воздействия. При двухдневном введении в лабиринтном отделе плаценты в материнских лакунах выявляются очаговые скопления лейкоцитов, контактирующих с разрушающимися элементами плаценты. В результате деструкции и элиминации хориального эпителия стенки фетальных сосудов истончены, часто возникают участки, где форменные элементы крови плода отграничены от материнского кровотока лишь одним слоем эндотелиальных клеток. После четырех- и семикратного введения ТХМ мощный лейкоцитарный вал окружает плаценту в большинстве случаев по периметру, часто проникая в толщу материнской и плодовой плацент (рис. 1).

более тонкие, в них реже встречаются цитотрофобластические элементы. По периферии лабиринта иногда встречаются плодовые сосуды, где с трудом определяется даже эндотелий (рис. 2), со всех сторон окруженные материнской кровью с примесью лейкоцитов.

У крыс 2-й группы также страдает в основном плодово-плацентарное кровообращение. Хориальная структура уплотнена, фетальные сосуды немногочисленны и малокровны. В центральной части плаценты, напротив, встречаются плодовые сосуды, компенсаторно расширенные и кровенаполненные, с практически не определяемым эпителием. Встречаются фетальные сосуды, у которых в результате деструкции и элиминации хориального эпителия стенки буквально истончены, просветы их расширены и пусты (рис. 3). Увеличивается содержание соединительной ткани, окрашивающейся по ван Гизон в розовый цвет.

В плацентах крыс 3-й группы встречаются сближенные и не омываемые материнской кровью плодовые балочки, в основном в пограничных со спонгиозным слоем участках. На остальной площади плаценты отмечается крайне неравномерное кровенаполнение материнских и плодовых сосудов. На од-

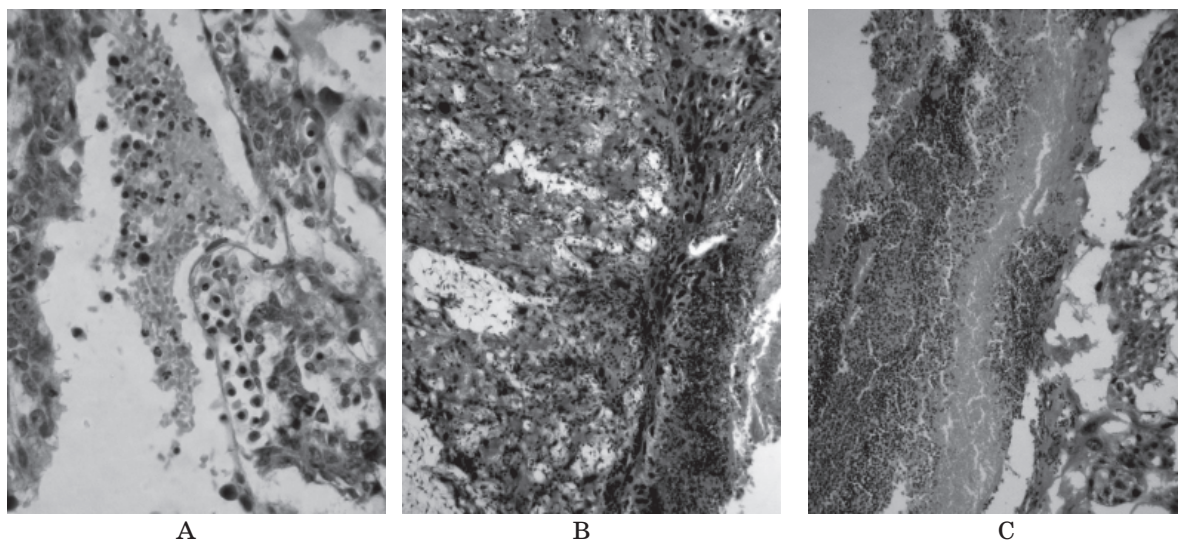


Рис. 1. Плацента крыс:

А – лейкоциты в лабиринте, 1-я группа; В и С – скопления лейкоцитов на поверхности и проникновение их внутрь, 2-я и 3-я группы соответственно. Окраска гематоксилином и эозином, x250

В лабиринтном отделе плаценты также отмечена разная глубина морфологических нарушений в разных группах. В плацентах крыс 1-й группы резко замедляется фетальная васкуляризация: в лабиринтном отделе по сравнению с контролем определяется существенно меньше фетальных сосудов, просветы их более узкие, содержат меньше элементов крови плода. Толщина стенки плодовых сосудов отличается от контрольных, они

ном и том же препарате можно видеть пустые зияющие фетальные сосуды на материнской стороне и компенсаторно расширенные и кровенаполненные – на плодовой, расширенные просветы пустых материнских лакун и стазы в плодовых сосудах, тромбированные материнские и пустые с истонченными стенками плодовые. Можно наблюдать разные стадии развития нарушения кровотока: от агрегации и гемолиза эритроцитов, краевого стояния

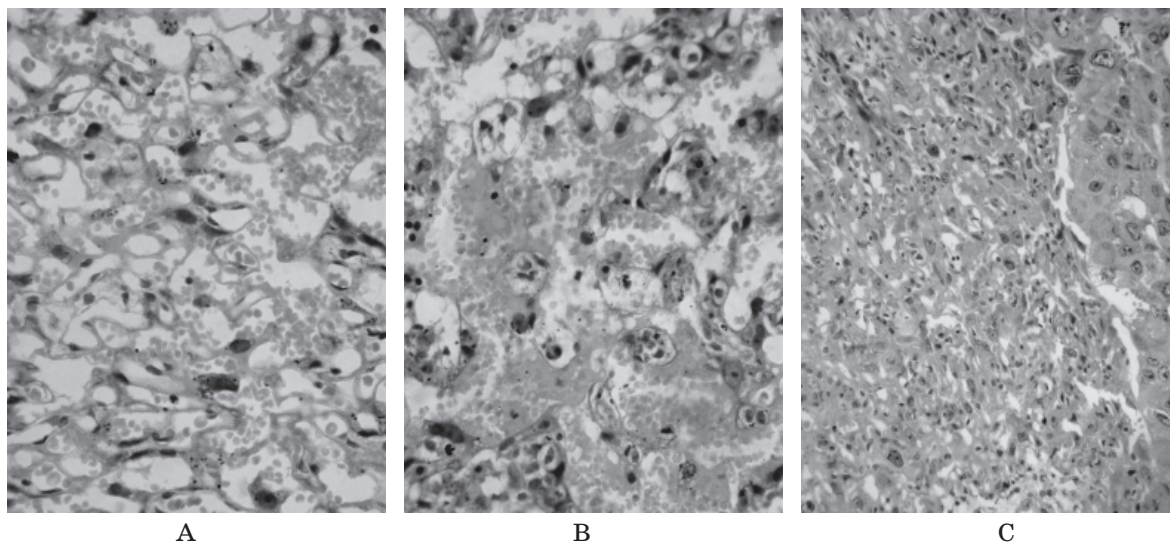


Рис. 2. Плацента контрольной крысы после двукратного введения тетрахлорметана: А – лабиринт плаценты; В – малочисленные фетальные сосуды с истонченными стенками в окружении широких материнских лакун; С – уплотненная хориальная структура. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$ (А и С) и 400 (В)

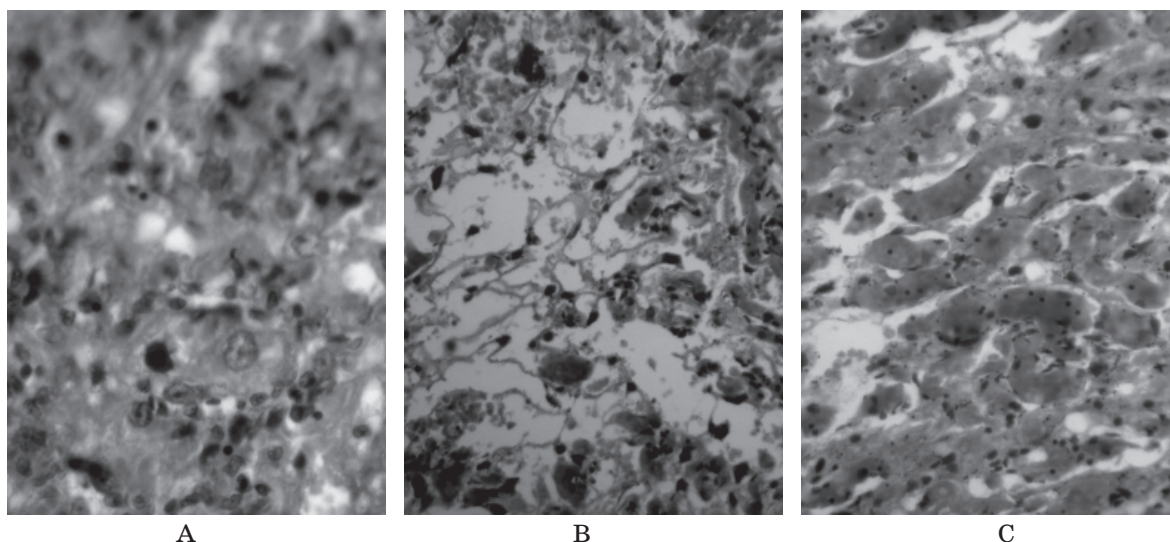


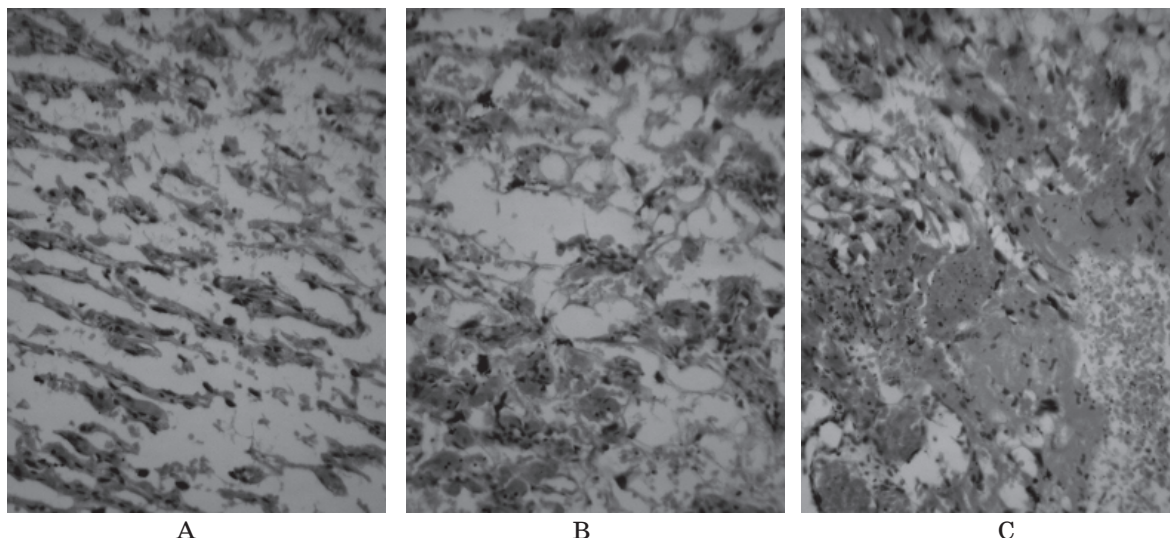
Рис. 3. Плацента крыс после четырехкратного введения тетрахлорметана: А – уплотненная структура лабиринта; В – пустые плодовые сосуды и материнские с агрегированными эритроцитами; С – расширенные и кровенаполненные плодовые сосуды. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

лейкоцитов до образования тромба. Ткани, окружающие тромбированные материнские сосуды, часто отечны (рис. 4). Сосуды желточной плаценты кровенаполнены и отечны.

По мере увеличения продолжительности воздействия ТХМ усиливалось проявление дистрофических явлений. В плацентах крыс 1-й группы отмечено избыточное отложение фибриноида в трофоспонгиуме и на границе его с лабиринтным отделом. В плацентах крыс 2-й группы фибриноид выявлен и в лабиринтном отделе, 3-й группы – патологическое, количественно и топологически отличающееся от физиологического, отложенные фибриноида. Появляются замурованные

массивным фибриноидом сосуды, развиваются отеки, происходит набухание балочек. По периметру балочек отмечена токсическая зернистость.

Изменяется и метаболическая активность органа. Если в плаценте крыс 1-й группы не отмечается никаких изменений в метаболизме гликогена, то во 2-й и 3-й группах его синтез существенно снижается. Резкое уменьшение количества гликогена, являющегося энергетическим субстратом для плацентарных тканей, может приводить к уменьшению белоксинтезирующей и гормонпродуцирующей функции плаценты, а в последующем и к нарушению фетогенеза [5].



А

В

С

Рис. 4. Плацента крыс после семикратного введения тетрахлорметана:

А – пустые малокровные сосуды лабиринта; В – пустые материнские и кровенаполненные плодовые сосуды; С – тромбы материнских сосудов, отеки, фибриноидная масса.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Обсуждение результатов. Выраженность и распространенность изменений плаценты зависит главным образом от дозы и продолжительности воздействия токсиканта. Особенно хорошо это видно на примере лабиринтного отдела, морфофункциональное состояние которого во многом определяет полноценность обменных процессов между матерью и плодом. Кратковременное воздействие ТХМ (острая плацентарная недостаточность) вызывает спазм и малокровие плодовых сосудов, истончение их стенок, что можно отнести к компенсаторным реакциям (попытка повысить проницаемость и восстановить нормальный обмен). Фармакологическая коррекция на ранних стадиях плацентарной недостаточности, по всей видимости, должна быть направлена на улучшение микроциркуляции и метаболических процессов в плаценте, нормализацию оксидантно-прооксидантного статуса и защиту клеточных мембран. Обратимость указанных изменений определяет высокую эффективность проводимой терапии на ранних стадиях плацентарной недостаточности.

После четырехкратного введения ТХМ (подострая плацентарная недостаточность) хориальная структура в центральных районах плаценты уплотняется, плодовые капилляры сближаются, становятся афункциональными, так как плацента может нормально работать лишь при наличии значительной поверхности соприкосновения фетальной и материнской крови. Налицо напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов – периферические фетальные сосуды расширены, их просветы зияют

или переполнены кровью, стенки истончены. На этой стадии патологического процесса вероятнее всего полезны лекарственные препараты, устраняющие явления эндотелиальной дисфункции и воспаления, антиоксиданты, антигипоксанты, мембранопротекторы, антиагреганты, а также препараты, улучшающие реологические свойства крови и метаболические процессы в плаценте. Учитывая разнонаправленный характер изменений в сосудах плодовой и материнской частей плаценты, следует с осторожностью назначать лекарственные средства, вызывающие синдром «обкрадывания», поскольку это может усугубить имеющиеся нарушения кровообращения в микроциркуляторном русле. Наиболее оправданно в этой стадии использование токолитиков – препаратов из группы β_2 -адреномиметиков. Эффективность лекарственной терапии во многом зависит от своевременного начала, рационально подобранной схемы лечения и ее продолжительности. По мнению ведущих специалистов, наличие положительного, а главное стабильного результата фармакотерапии достигается только при компенсированной или субкомпенсированной форме плацентарной недостаточности [8, 3].

Длительное семидневное воздействие повреждающего фактора (хроническая плацентарная недостаточность) приводит к срыву компенсации и развитию деструктивных процессов. Отмечается сочетанный характер нарушения плодово- и маточно-плацентарного кровотоков, выявляется резкое расстройство кровообращения с развитием отека, очаговых кровоизлияний, гемостазом и

тромбозом маточных сосудов, выпадением фибрина, а следовательно, и остановкой циркуляции материнской крови, эктазированием плодовых капилляров. Распространенный тромбоз в свою очередь препятствует дальнейшему развитию компенсаторных реакций. В этой стадии – стадии декомпенсации, помимо указанных антиоксидантов, антигипоксантов, метаболитических корректоров, в том числе нестероидных анаболических средств, оправдано применение антитромботических средств, а именно антикоагулянтов. Среди них наиболее эффективными и безопасными при беременности являются низкомолекулярные гепарины и новый класс препаратов – гепариноиды (сулодексид). Глубокие расстройства углеводного обмена, которые наблюдаются в этой стадии, оправдывают назначение глюкозы. Однако в условиях гипоксии высокие дозы глюкозы могут приводить к лактацидемии, снижению рН крови плода, усугублению метаболитических расстройств. Поэтому применение глюкозы как незаменимого энергетического субстрата должно обязательно сопровождаться одновременным введением лекарственных препаратов, улучшающих ее утилизацию

Литература

1. *Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Громыко Г.Л. и др.* Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. Учеб. пособие. СПб.: ООО «Изд-во Н-Л», 2001. 31 с.
2. *Коколина В.Ф., Картелишев А.В., Васильева О.А.* Фетоплацентарная недостаточность (патогенез, диагностика, терапия, профилактика): Руководство для врачей. М.: Изд. Дом «МЕДПРАКТИКА». М., 2006. 224 с.
3. *Радзинский В.Е., Смалько П.Я.* Биохимия плацентарной недостаточности. М.: Изд-во РУДН, 2001. 273 с.
4. *Чуб В.В., Чибисова И.В., Климов В.А.* Фетоплацентарная дисфункция: основы патогенеза, проблемы диагностики, тактика лечения. Методические рекомендации. Луганск, 2003. 36 с.
5. *Милованов А.П.* Патология системы мать – плацента – плод: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. 448 с.
6. *Бычкова Н.А.* Фетальные структуры плаценты хищных млекопитающих: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1971. 18 с.
7. *Новиков В.Д.* Гистофизиологическая специализация трофобластических производных плаценты человека и некоторых млекопитающих. Новосибирск, 1971: 67–71.
8. *Малевиц Ю.К., Шостак В.А.* Фетоплацентарная недостаточность. Минск: Беларусь, 2007. 158 с.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЩУРІВ: МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Г.В. Зайченко, Т.В. Деева, Ю.Б. Лар'яновська, О.В. Кудіна, Н.Я. Павленко

Виразність і розповсюдженість патоморфологічних змін, що виникають в плаценті вагітних щурів при моделюванні експериментальної плацентарної недостатності, залежить не тільки від дози, але й від тривалості введення тетрахлорметану. Це необхідно враховувати при виборі моделі на етапі доклінічного дослідження нових лікарських засобів, призначених для фармакологічної корекції плацентарної недостатності.

Ключові слова: плацента, плацентарна недостатність, експериментальна модель, тетрахлорметан.

EXPERIMENTAL MODEL OF PLACENTAL PATHOLOGY IN RAT: MORPHOLOGICAL ASPECTS

A.V. Zajchenko, T.V. Deeva, Uu.B. Larjanovskaja, O.V. Kudina, N.Ja. Pavlenko

The present results demonstrate that short-term and long-term administration of damage agent (carbon tetrachlorid) cause different changes of placenta's structure. This information will help when model for preclinical drug investigate be select.

Key words: placenta, placental insufficiency, experimental model of pathology, carbon tetrachlorid.

Поступила 11.12.07

СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНОГО И ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

В.И. Грищенко, В.Ю. Прокопюк

*Харьковский национальный медицинский университет
Центр здоровья женщины ДКБ ст. Харьков*

Изучали течение беременности, родов, послеродовый период, состояние новорожденных у женщин с микоплазменной инфекцией. Были выявлены ухудшение прогноза у инфицированных женщин, усиление ПОЛ, активация антиоксидантных систем, снижение активности иммунной системы, наличие аутоиммунного процесса. Показана эффективность коррекции выявленных изменений путем использования антибиотиков и флавоноидов.

Ключевые слова: микоплазмоз, инфицированные беременные, антибиотики, флавоноиды.

Микоплазменная инфекция составляет значительную часть патологии беременности. По данным различных авторов, микоплазмы выявляются в 32–61 % случаев у женщин с внутриутробной инфекцией, чаще, чем любой другой инфекционный агент [1–3]. Влияние микоплазменной инфекции на протекание беременности, родов, послеродового периода зависит от многих факторов. Микоплазмоз может протекать как бессимптомное носительство, обострение различных патологических состояний у матери, плода, приводить к выраженному внутриутробному инфицированию, врожденным порокам развития, гибели плода [1–5]. Несмотря на возрастающий интерес исследователей к этой проблеме, разработки патогенетически обоснованной терапии микоплазмоза у беременных пока еще недостаточно эффективны.

Особенностью всех видов микоплазм является мембранное паразитирование с повреждающим действием возбудителя на клеточные мембраны, повышением уровня перекисного окисления липидов, низкой иммуногенностью, влиянием возбудителя на межклеточные взаимодействия, обмен нуклеиновых кислот, синтез простагландинов [6–8].

С учетом специфики мембранных паразитов в лечении микоплазмоза в акушерской практике должны сочетаться антибактериальная, иммуномодулирующая, антиоксидантная и детоксикационная терапия [2, 6]. Такими свойствами обладает группа флавоноидов, в последнее время широко используемая в акушерстве, которая может быть применена и в лечении микоплазмоза [7, 9].

Целью данной работы явилось изучение окислительно-антиоксидантного и иммун-

ного гомеостаза у беременных с микоплазменной инфекцией и поиск путей коррекции изменений в системе мать–плацента–плод.

Материал и методы. Обследовано 90 беременных, состоящих на учете в Центре здоровья женщины ДКБ ст. Харьков, разделенных на три группы по 30 человек в каждой: 1-я группа – беременные с микоплазменной инфекцией, которым проводили терапию ровамицином по общепринятой методике (рассматривали до и после лечения); 2-я – беременные с микоплазменной инфекцией, которым проводили терапию ровамицином по общепринятой методике и протеклазидом по 10 капель 3 раза в сутки (группу рассматривали до и после лечения); 3-я – беременные с физиологическим протеканием беременности (контрольная).

Клинические и лабораторные исследования проводили согласно приказу МОЗ Украины «Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги», инфицирование микоплазмами или излеченность верифицировали дополнительно с использованием ДНК-диагностики методом полимеразной цепной реакции, гистологическое исследование последов проводили, окрашивая их гематоксилин-эозином.

Уровни интерлейкинов (ИЛ) исследовали иммуноферментным методом с помощью реактивов «Протеиновый контур» (Россия) для ИЛ-1, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли (ФНО). Содержание CD3, CD4, CD8, CD21, CD16 клеток в реакции мембранной иммуофлюоресценции определяли с использованием моноклональных антител ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Сывороточный комплемент оценивали спектро-

фотометрически по 50%-ному гемолизу. Циркулирующие иммунные комплексы определяли спектрофотометрически. Фагоцитарную активность определяли, оценивая фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ). Состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза определяли, оценивая содержание гидроперекисей липидов (ГЛ) по методу Asakawa, шиффовых оснований (ШО) – флюориметрическим методом, общую антиокислительную активность (ОАА) – по способности замедлять накопление тиобарбитуровой кислоты, активность церулоплазмينا – по методике Ravin и глутатионпероксидазы – по методике Ланкина.

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

Результаты и их обсуждение. Различий между всеми показателями у пациенток 1-й и 2-й групп до лечения выявлено не было. Антибиотикотерапия была эффективной в 28 (92,4 %) случаях в 1-й группе и в 29 (95,7 %) – во 2-й.

Беременность протекала без осложнений у 40 % женщин 1-й группы, у 59,4 % во 2-й и у 73,3 % в 3-й. Наиболее частыми осложнениями были угрозы преждевременных абортов и родов: 13,3 % в 1-й группе, 6,6 % во 2-й и 3,3 % в 3-й. Количество госпитализаций во время беременности было 46,2 % в 1-й группе, 26 % во 2-й и 20 % в 3-й; количество койко-дней – соответственно 156, 87 и 62.

При УЗИ наиболее частыми изменениями у беременных с микоплазмозом были сегментарные сокращения маточной стенки, гиперэхогенная взвесь в околоплодных водах и пиелэктазия у плода.

Достоверной разницы в протекании родов во всех трех группах выявлено не было, хотя оперативное родоразрешение в 1-й группе встречалось чаще. Асфиксию средней степени у новорожденных наблюдали в 1-й группе в 3 раза чаще, чем во 2-й и 3-й. Заболеваемость детей в первый год жизни в 1-й группе была в 3 раза больше, чем во 2-й и 3-й.

При гистологическом исследовании плацент наиболее частыми были компенсаторные изменения: 27,6 % в 1-й группе, 16,6 % во 2-й и 10 % в 3-й, дистрофические изменения составляли 13,8 % в 1-й группе, 10 % во 2-й и 0 % в 3-й, фиброз встречался в 10,3 % в 1-й группе, в 10 % во 2-й и 0 % в 3-й.

Уровни провоспалительных ФНО и ИЛ-1 в обеих группах достоверно не изменялись, хотя их концентрация возрастала после лечения. Большой интерес представляет динамика противовоспалительного ИЛ-10: у больных с микоплазменной инфекцией до лечения его уровень был почти в 10 раз выше, чем у здоровых, значительно понизился после традиционного лечения, а при применении флавоноидов приблизился к таковому у здоровых беременных (табл. 1).

При изучении показателей клеточного иммунитета отмечали достоверное увеличение общего количества лимфоцитов у беременных с микоплазмозом при неизменном иммунорегуляторном индексе и сниженных показателях реакции бласттрансформации, при этом соответствующие показатели во 2-й группе беременных не отличались от таковых в контроле (табл. 2).

При изучении показателей фагоцитоза (ФИ и ФЧ) достоверных изменений между группами выявлено не было (табл. 3).

Среди показателей гуморального иммунитета обращает на себя внимание резкое повышение уровня ЦИК и лимфоцитотоксических антител у беременных с микоплазмозом, которое нормализуется после лечения с использованием флавоноидов (табл. 4).

Было отмечено резкое повышение уровня гидроперекисей липидов у беременных с микоплазменной инфекцией, который уменьшался после лечения, но нормализовался после использования флавоноидов. Уровни ШО достоверно не изменялись. В антиоксидантных системах у беременных с микоплазмозом достоверно понижалась ОАА, и, как следствие, реактивно была повышена активность церулоплазмينا, которые восстанавливались после лечения. Активность

Таблица 1. Уровень интерлейкинов у беременных разных групп, ($M \pm t$) пг/мл

Показатель	Группы			
	1-я и 2-я до лечения	1-я	2-я	3-я
		после лечения		
ИЛ-10	583,64±113,60*	277,5±49,9*#	185,0±69,5*#	50,88±24,10
ФНО-α	4,25±1,93	7,43±2,54	5,08±2,36	3,98±1,80
ИЛ1-β	2,93±1,11	6,50±2,38	4,00±0,82	3,88±0,99

Примечание. $p < 0,05$; * достоверность различий с контролем; # с 1-й группой до лечения. Здесь и в табл. 2, 4.

Таблиця 2. Показатели клеточного иммунитета у беременных разных групп ($M \pm m$)

Показатель	Группы			
	1-я и 2-я до лечения	1-я	2-я	3-я
		после лечения		
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,88 \pm 2,10	7,60 \pm 1,47	8,70 \pm 1,20	8,67 \pm 0,70
Лимфоциты, %	24,50 \pm 1,20*	19,33 \pm 1,37* [#]	14,20 \pm 1,50* [#]	14,00 \pm 2,00
CD3, мл	935,25 \pm 128,32*	704,67 \pm 136,32	620,00 \pm 119,02	536,33 \pm 115,49
CD3, %	43,25 \pm 2,43	45,00 \pm 1,73	44,21 \pm 3,10	44,00 \pm 2,00
T-акт, %	33,25 \pm 5,12	38,00 \pm 1,00	34,11 \pm 4,10	35,67 \pm 2,52
CD4, мл	504,00 \pm 39,16*	384,33 \pm 20,95* [#]	321,35 \pm 25,30 [#]	301,33 \pm 32,97
CD4, %	23,00 \pm 3,46	24,00 \pm 2,00	23,12 \pm 1,10	23,33 \pm 0,58
CD8, мл	431,20 \pm 20,00*	319,67 \pm 27,77* [#]	282,85 \pm 35,30 [#]	261,0 \pm 56,67
CD8, %	20,25 \pm 1,26	21,00 \pm 1,00	20,31 \pm 1,40	20,67 \pm 2,08
0-лимфоциты, мл	753,50 \pm 72,47*	548,67 \pm 33,78* [#]	492,72 \pm 51,70 [#]	456,33 \pm 30,29
0-лимфоциты, %	38,75 \pm 6,45	36,67 \pm 2,52	37,53 \pm 3,10	37,67 \pm 4,04
CD21, мл	347,25 \pm 20,01*	291,33 \pm 22,74* [#]	243,12 \pm 23,45 [#]	228,00 \pm 25,09
CD21, %	18,00 \pm 2,16	18,33 \pm 1,53	18,30 \pm 1,90	18,33 \pm 2,08
CD16, %	9,50 \pm 1,08	9,33 \pm 0,58	9,10 \pm 0,96	10,00 \pm 1,00
Иммунорегуляторный индекс	1,13 \pm 0,14	1,14 \pm 0,14	1,10 \pm 0,11	1,14 \pm 0,12
Реакция бласттрансформации	35,50 \pm 1,79*	45,67 \pm 2,13 [#]	45,10 \pm 1,52 [#]	43,67 \pm 3,16

Таблиця 3. Показатели фагоцитоза у беременных разных групп ($M \pm m$)

Показатель	Группы			
	1-я и 2-я до лечения	1-я	2-я	3-я
		после лечения		
ФИ, %	80,50 \pm 6,56	75,00 \pm 5,57	79,65 \pm 2,50	79,00 \pm 1,15
ФЧ, ед.	4,00 \pm 0,82	5,00 \pm 1,00	4,50 \pm 1,40	4,33 \pm 1,15

Таблиця 4. Показатели гуморального иммунитета у беременных разных групп ($M \pm m$)

Показатель	Группы			
	1-я и 2-я до лечения	1-я	2-я	3-я
		после лечения		
ЦИК, ед. ОП	0,27 \pm 0,40*	0,070 \pm 0,001 [#]	0,07 \pm 0,01 [#]	0,070 \pm 0,002
Комплемент, ед. ОП	71,88 \pm 7,43	63,90 \pm 3,30	65,54 \pm 4,00	65,23 \pm 4,92
Гетерофильные гемолизины, ед. ОП	0,76 \pm 0,55	1,02 \pm 0,11	0,9 \pm 0,2	0,95 \pm 0,37
Лимфоцитотоксические антитела, %	22,0 \pm 2,1*	20,67 \pm 1,06	17,2 \pm 2,1	15,33 \pm 2,57

глутатионпероксидазы оставалась неизменной (табл. 5).

Таким образом, многогранное влияние микоплазма на окислительно-антиоксидантный и иммунный гомеостаз у беременных очевидно и требует соответствующей коррекции, которая может значительно улучшить прогноз беременности.

Выводы

Течение беременности при микоплазмозе ухудшается из-за невынашивания, дистрофических процессов в плаценте, повышенной заболеваемости. При микоплазмозе определяется повышение общего количества лимфоцитов без изменения иммунорегуляторного индекса, но со снижением их активности.

Таблиця 5. Показатели оксидантной и антиоксидантной систем у беременных разных групп ($M \pm t$)

Показатель	Группы			
	1-я и 2-я до лечения	1-я	2-я	3-я
		после лечения		
Гидроперекиси липидов, нмоль МДА/мл	12,43±1,29*	6,66±1,10* [#]	3,49±0,67 ^{#@}	2,36±0,10
Шиффовы основания, у. е.	1176,7±181,6	1057,5±174,4	1192,5±256,3	1204,3±184,0
Антиокислительная активность, %	15,30±2,80*	39,30±5,50* [#]	56,40±3,40* [#]	59,80±5,60
Активность церулоплазмينا, нмоль/мл	2,64±0,10*	2,07±0,11 [#]	2,11±0,09 [#]	2,28±0,50
Активность глутатионпероксидазы, нмоль NADPH/мл	167,00±8,90 [^]	152,40±7,30	154,30±12,90	140,60±10,20

Примечание. $p < 0,05$; * достоверность различий с контролем; [#] с 1-й группой до лечения; [@] с 1-й группой после лечения; $0,05 < p < 0,1$; [^] достоверность различий с контролем.

Фагоцитарная функция не изменяется, повышается аутоиммунная активность. Эти изменения можно считать недостаточными для устранения возбудителя без антибиотикотерапии, что можно связать с повышением уров-

ня противовоспалительного ИЛ-10. Достоверно продемонстрирована активация ПОЛ и антиоксидантных систем организма. Выявленные изменения полностью корректируются введением в схему лечения флавоноидов.

Литература

1. Захаревич Н.Н., Новикова Л.Н., Михилина Е.А. Лечение вильпрофеном и доксициклином микоплазменных и уреоплазменных инфекций. Акуш. и гинекол. 2002; 2: 55–56.
2. Лысенко К.А., Тютюнник В.Л. Перинатальные аспекты микоплазменной инфекции. Акуш. и гинекол. 2007; 4: 8–12.
3. Мавров И.И. Лечение больных хламидиозом и микоплазмозом. Укр. хіміотерап. журн. 2002; 2: 47–52.
4. Kundsın R.B., Leviton A., Allred E.N. et al. Ureaplasma urealyticum infection of the placenta in pregnancies that ended prematurely. Obstet. Gynecol. 1996; 87, 6: 122–127.
5. Waites K.B., Katz B., Schelonka R.L. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. Clin. Microbiol. Rev. 2005; 18 (4): 757–789.
6. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. М., 2004. 494 с.
7. Побединский Н.М., Беришвили М.В. Механизм лечебно-профилактического действия антиоксидантов-флавоноидов. Акуш. и гинекол. 2007; 3: 28–33.
8. Тютюнник В.Л. Влияние инфекции на течение беременности, плод и новорожденного. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинекол. 2001; 1: 220–224.
9. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве: оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами. СПб.: ДЕАН, 2001. 400 с.

СТАН ОКИСНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ВАГІТНИХ З МІКОПЛАЗМОВОЮ ІНФЕКЦІЄЮ В.І. Грищенко, В.Ю. Прокопюк

Вивчали перебіг вагітності, пологів, післяпологовий період, стан новонароджених у жінок з мікоплазмозом. Було виявлено погіршення прогнозу у інфікованих жінок, посилення окислення, активацію антиоксидантних систем, зниження активності імунної системи, наявність аутоімунного процесу. Показано ефективність корекції змін шляхом застосування антибіотиків і флавоноїдів.

Ключові слова: мікоплазмоз, інфіковані вагітні, антибіотики, флавоноїди.

THE STATE OF OXIDATION-ANTIOXIDANT AND AN IMMUNE HOMEOSTASIS AT PREGNANT WOMEN WITH MYCOPLASMA INFECTION V.I. Grishenko, V.Yu. Prokopyuk

Pregnancies, birth, after birth period, state of newborns in women with mycoplasma infection were observed. Impairment of the forecast at the infected women, strengthening lipid oxidations, activation of antioxidant systems, decrease in activity of immune systems, presence autoimmunisation has been shown. Effectiveness of therapy with antibiotics and flavonoids has been shown.

Key words: mycoplasmosis, infected pregnant women, antibiotics, flavonoids.

Поступила 25.02.08

СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ А

В.М. Козько, Я.І. Копійченко

Харківський національний медичний університет

Визначали вміст секреторного імуноглобуліну А (SIgA) у копрофільтратах 108 хворих на вірусний гепатит А (ВГА). Виявлено взаємозв'язки між рівнями екскреції SIgA, ступенем дисбактеріозу товстої кишки, тяжкістю та перебігом хвороби. Отримані результати дозволили запропонувати використання показників SIgA в якості додаткових прогностичних критеріїв перебігу ВГА.

Ключові слова: *вірусний гепатит А, дисбактеріоз товстої кишки, секреторний імуноглобулін А.*

Системна стимуляція імунітету – одна із найважливіших функцій мікробіоти. В результаті антигенної стимуляції автофлорою в організмі створюється загальний пул імуноглобулінів. Важливим способом передачі імунологічної інформації між різними частинами імунної системи кишок є міграція лімфоцитів [1].

Першою лінією захисту організму від проникнення чужорідних субстанцій є місцевий імунітет, представлений сукупністю елементів імунної системи, а саме SIgA, лізоцимом, пропердином, ферментами шлунково-кишкового тракту, системою комплементу, фагоцитозом, наявністю нормальної активної мікрофлори кишок і сенсibilізованих лімфоцитів [2, 3]. Доведено, що близько 80–90 % імуноцитів слизової оболонки кишок продукують імуноглобулін А, який є домінуючим ізотипом антитіл у кишкової секреції людини [4]. Зв'язуючись безпосередньо з вірусом гепатиту, SIgA порушує початкову стадію вірусної репродукції – адсорбцію на поверхні клітин, і перешкоджає проникненню до внутрішнього середовища організму. Саме цей механізм попереджує розвиток хронічного місцевого запалення [5, 6]. Захисна дія SIgA виявляється у підвищенні колонізаційної резистентності епітелію слизових оболонок завдяки антиадсорбційній, іммобілізаційній, опсонізуючій дії на антигени [7, 8].

Вивченню стану місцевого імунітету при захворюваннях різних органів і систем присвячено чимало наукових праць українських та іноземних вчених [2–4, 6, 7, 9, 10]. Робіт з дослідження рівня SIgA в копрофільтратах при вірусному гепатиті А (ВГА) та залежності його кількості від змін мікрофлори товстої кишки і тяжкості перебігу хвороби в доступній нам літературі ми не знайшли.

Метою даного дослідження було визначення вмісту SIgA в копрофільтратах хворих на ВГА в залежності від стану мікробного пейзажу товстої кишки.

Матеріал і методи. Рівень SIgA у копрофільтратах досліджували у 108 хворих на ВГА в гострий період хвороби та у 32 осіб контрольної групи. Діагноз верифікували на основі клініко-епідеміологічних даних, результатів лабораторних та інструментальних досліджень. Усі хворі в залежності від тяжкості перебігу хвороби були розподілені на дві групи: 1-ша – 61 пацієнт (56,48 %) з легким перебігом хвороби, 2-га – 47 пацієнтів (43,52 %) з середньою тяжкістю ВГА. У 106 пацієнтів (98,15 %) зареєстрована типова жовтянична форма, у 2 (1,85 %) – безжовтянична. Затяжна реконвалесценція хвороби (до 54–62 днів) відмічена у 16 хворих (14,81 %).

Стан місцевого імунітету оцінювали шляхом кількісного аналізу SIgA в копрофільтратах, застосовували метод імуноферментного аналізу з використанням тест-системи «IgA секреторний» виробництва ЗАТ «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія). Для виготовлення копрофільтратів кал розводили стандартним розчином сироваток і кон'югати у розведеннях 1/1000.

Результати та їх обговорення. Аналіз бактеріограм виявив у 25 хворих (23,15 %) зменшення загальної кількості кишкової палички (<106), ріст атипичних ешерихій (>10 %). Кількість біфідо- і лактобактерій була у межах норми, що дозволило встановити у цих хворих дисбактеріоз 1-го ступеня.

У 54 обстежених (50,00 %) на тлі незначного зниження кількості біфідо- (<108) і лактобактерій (<106) виявлено зміну ешерихій (зменшення кількості нормальної кишкової палички, збільшення числа атипичних

штамів, поява гемолізуючих колоній). Виділялися стафілококи, умовно патогенні мікроорганізми та гриби роду *Candida* у невеликій кількості. У цих хворих установлений дисбактеріоз 2-го ступеня.

У 17 пацієнтів (15,74 %) відмічали значно знижений рівень біфідо- та лактобактерій, різке зниження кількості кишкової палички, яка здебільшого була представлена атипичними штамми, виражене розростання умовно-патогенних мікроорганізмів, частіше в асоціаціях, що відповідало дисбактеріозу 3-го ступеня. Хворих з дисбактеріозом 4-го ступеня не зареєстровано. Нормобіоценоз зафіксований лише у 12 пацієнтів (11,11 %).

При дослідженні рівня SIgA в копрофільтратах осіб контрольної групи позитивні результати виявлені у 12 (37,50 %) обстежених, у 20 (62,50 %) екскреція імуноглобуліну не відбувалась. Рівень SIgA склав $(0,25 \pm 0,08)$ г/л.

У 80 хворих (74,07 %) виявлені позитивні показники екскреції з калом SIgA. Його рівень складав $(1,4 \pm 0,15)$ г/л, $p < 0,01$, що в 5,6 рази перевищувало значення у осіб контрольної групи. Підвищення показників системи місцевого імунітету у хворих на ВГА, скоріш за все, має захисно-компенсаторну дію у відповідь на персистенцію вірусу гепатиту А і пов'язане з активацією ним імуноцитів кишечника.

Вивчення стану місцевого імунітету в залежності від тяжкості ВГА виявило, що найбільша частота позитивних результатів (80,85 %) зафіксована при середньотяжкому перебігу ВГА (2-га група), де вони зустрічалися більш ніж у 2 рази частіше, ніж у осіб контрольної групи, і в 1,2 рази, ніж у хворих

1-ї групи. Рівень SIgA, який виділявся з фекаліями, у хворих 2-ї групи достовірно вищий у порівнянні з показниками 1-ї і контрольної груп (табл. 1).

Отже, отримані дані свідчать, що рівень SIgA у копрофільтратах і частота його позитивних результатів залежать від тяжкості перебігу ВГА. До таких же висновків приходили дослідники, які вивчали стан місцевого імунітету у секретах при гострих захворюваннях різних органів [2, 6, 9].

Зважаючи на зв'язок між тяжкістю перебігу ВГА та станом мікробіоценозу кишечника, а також показниками екскреції SIgA з фекаліями, ми встановлювали взаємозв'язок між показниками екскреції імуноглобуліну та ступенем дисбактеріозу кишків.

Дослідження показало, що найбільша кількість позитивних результатів була при дисбактеріозі товстої кишки 3-го (88,24 %) та 2-го (85,19 %) ступенів, у хворих з нормальним біоценозом цей відсоток не відрізнявся від такого у осіб контрольної групи (табл. 2). Найбільш достовірні відмінності показників SIgA виявлені при дисбактеріозі 3-го ступеня ($p < 0,01$) і достовірно незмінними були при нормобіоценозі кишків ($p > 0,05$). Менш суттєвими, але достовірно значущими були зміни при дисбактеріозі 2-го ($p < 0,01$) і 1-го ($p < 0,01$) ступенів.

При легкому перебігу ВГА у 60,65 % хворих установлений нормобіоценоз або дисбактеріоз 1-го ступеня. При цьому рівень екскреції SIgA був найменшим – $(0,90 \pm 0,10)$ г/л, що, мабуть, пов'язано з недостатньою стимуляцією імуноцитів кишечника.

Середньотяжкий перебіг ВГА характеризувався розвитком дисбактеріозу 2-го та 3-го

Таблиця 1. Показники SIgA у хворих на ВГА в залежності від тяжкості хвороби

Статистичний показник	Групи обстежених		
	1-ша	2-га	контрольна
n	61	47	32
n-n ₀ :			
абс.	42	38	12
%	68,85	80,85	37,50
SIgA, г/л	$0,90 \pm 0,10^*$	$2,30 \pm 0,18^{*#}$	$0,25 \pm 0,08$

Примітки: n – кількість обстежених, n-n₀ – кількість позитивних результатів. $p < 0,001$: * порівняно з контролем, # порівняно з 1-ою групою.

Таблиця 2. Показники SIgA у хворих на ВГА в залежності від ступеня дисбактеріозу

Статистичний показник	Хворі з дисбактеріозом				Контрольна група
	нормобіоценоз	1-го ступеня	2-го ступеня	3-го ступеня	
n	12	25	54	17	32
n-n ₀ :					
абс.	5	14	46	15	12
%	41,67	56,00	85,19	88,24	37,50
SIgA, г/л	$0,32 \pm 0,07^*$	$1,30 \pm 0,09^{\#}$	$2,10 \pm 0,13^{\#}$	$2,80 \pm 0,20^{\#}$	$0,25 \pm 0,08$

* $p > 0,05$; # $p < 0,01$.

ступенів, що сприяло активації вироблення SIgA і свідчить про участь місцевої системи імунітету в регуляції мікробіоценозу кишечника.

Аналіз результатів нагляду за хворими, у яких ВГА перебігав з затяжною реконвалесценцією, виявив, що у всіх пацієнтів на 3-й–4-й тиждень хвороби в патологічний процес утягувалися інші органи дигестивної системи. У 4 пацієнтів рееструвався гастродуоденіт, у 5 – гастрит, у 3 – холецистопанкреатит, у 4 – холецистит. Середній рівень SIgA у копрофільтратах цих хворих був нижче, ніж в контрольній групі, – $(0,18 \pm 0,09)$ г/л, а показники мікробіоценозу відповідали 3-му ступеню дисбактеріозу. Підвищення рівня імуноглобуліну відмічалось лише на 6-й–7-й тиждень хвороби, що співпадало з клінічним видужанням, нормалізацією показників печінкових проб і поліпшенням стану біоценозу товстої кишки.

Література

1. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения. Терап. архив 2001; 2: 67–72.
2. Корнацкая А.Г., Вовк И.Б., Борисюк А.Ю. и др. Применение Инфламафертина в комплексном лечении женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий. Терап. архив 2003; 3: 56–57.
3. Мельников О.Ф., Заболотный Д.И. Концепция диагностики иммунной недостаточности на основе определения уровня защитных белков в секретах. Имунол. та алергол. 2004; 3: 17–21.
4. Мельников О.Ф., Заболотный Д.И. Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах. К.: НИИ оториноларингологии им. А.И. Коломийченко АМН Украины, 2003. 31 с.
5. Жигаренко И.И., Скалыга И.М., Петруня А.М. Показатели гуморального иммунитета и состояние микрогемодинамики у больных острыми и хроническими алкогольными гепатитами. Сб. научн. тр. Укр. НИИ клин. и эксперим. неврологии и психиатрии. Харьков, 1999; 3: 496–497.
6. Левченко Я.М. Иммунологические аспекты патогенеза хронических вирусных гепатитов и циррозов печени. Вісн. морської медицини 2000; 4 (12): 28–31.
7. Мавров Г.И. Иммунопатологические реакции у пациентов с хронической трихомонадной инфекцией. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2005; 2: 73–76.
8. Романенко И.Г. Динамика содержания секреторного иммуноглобулина А и фибронектина в слюне больных glandулярным хейлитом в процессе лечения. Медицина сегодня и завтра 2003; 4: 160–162.
9. Попов Н.Н., Огнивенко Е.В., Романова Е.А. Характер иммунных перестроек у больных гнойным верхнечелюстным синуситом. Вестн. отоларингол. 2002; 3: 28–31.
10. Kilian M., Lamn M.E., Russell M.W. Biological activities of IgA. Mucosal Immunology 1998; 31: 124–158.

СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ А

В.Н. Козько, Я.И. Копейченко

Определяли содержание SIgA в копрофільтратах у 108 больных вирусным гепатитом А (ВГА). Выявлены взаимосвязи между уровнями экскреции SIgA, степенью дисбактериоза толстой кишки, тяжестью и течением болезни. Полученные результаты позволили предложить использование показателей SIgA в копрофільтратах в качестве дополнительных прогностических критериев течения ВГА.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, дисбактериоз толстой кишки, секреторный иммуноглобулин А.

STATE OF LOCAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS A

V.M. Kozko, Ya.I. Kopyuchenko

Research of the level of SIgA in the faeces in 108 patients with viral hepatitis A was conducted. Correlation between the level of SIgA excretion, degree of dysbacteriosis of the large intestine, severity and course of disease was discovered. Obtained results of investigation allow using the index of SIgA in the faeces as ancillary forecasting criterions of viral hepatitis A course.

Key words: viral hepatitis A, dysbacteriosis of large intestine, secretory immunoglobulin A.

Поступила 11.03.08

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ АМІНОКИСЛОТ ДЛЯ ВИДІЛЕННЯ ЗБУДНИКІВ ХЛАМІДІОЗІВ У ПЕРЕЩЕПЛЮВАНІЙ КЛІТИННІЙ КУЛЬТУРІ McCoу

С.К. Джораєва, В.В. Кутова, В.В. Гончаренко

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», м. Харків

Наведені методологічні заходи, які застосовуються для діагностичного виділення збудника хламідіозів і накопичення його біомаси на перещеплюваній клітинній лінії McCoу із застосуванням L-цистеїну-HCl і L-триптофану.

Ключові слова: клітинні лінії, хламідії, розчин L-цистеїну, розчин L-триптофану.

Хламідійна інфекція за поширеністю та спектром патології посідає провідне місце серед захворювань, що передаються статевим шляхом, і являє собою серйозну проблему для багатьох країн світу. Ця інфекція може мати хронічний і латентний перебіг з різними клінічними проявами з боку сечостатевого тракту, може спричиняти розвиток висхідних і екстрагенітальних ускладнень, що нерідко призводить до порушень репродуктивної функції та безпліддя. Встановлена роль хламідій у патогенезі захворювань дихальної, опорно-рухової та серцево-судинної систем [1]. На фоні високої частоти виявлення хламідій, непатогномонічності хламідійної інфекції, схильності до персистентного існування в організмі особливої значущості набувають діагностичні методи, спрямовані на встановлення етіологічного фактора захворювання і тісно пов'язані з виділенням патогенного агента і подальшим вивченням його біологічних властивостей. Важко переоцінити значення виділення чистих культур цього мікроорганізму [2].

Тривалий час «золотим стандартом» діагностики хламідійної інфекції залишався метод виділення збудника у перещеплюваних клітинних лініях, але з появою в арсеналі лабораторної служби нових методів виявлення збудника, таких як полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) та її різновиди, культуральна діагностика стала відходити на другий план. Деякі дослідники пропонують розширений «золотий стандарт», який складається зі спільного застосування двох методів: культурального та ПЛР, кожен з яких має і переваги, і недоліки. ПЛР дозволяє отримати результат у досить короткий час і має більш високу чутливість і специфічність, але обмежена суворими процедурними вимогами до забору клінічного матеріалу, наявністю необхідної кількості приміщень для виконання реакції тощо. Ці обмеження

сприяють тому, що застосування культурального методу залишається актуальним [3].

Найзначнішою перевагою культурального методу над ПЛР є виділення тільки живих форм мікроорганізму. Ця властивість вигідно відрізняє цей метод від будь-яких інших і є переважним методом вибору при встановленні етіологічного діагнозу при складних формах захворювання. Культуральний метод вважається оптимальним для контролю виживаності пацієнтів, оскільки молекулярні методи через свою високу чутливість можуть давати хибно позитивні результати. Крім того, цей метод є незамінним при дослідженнях біологічних властивостей мікроорганізму, що дозволяє створювати моделі взаємодії між клітиною та паразитом, що, у свою чергу, сприяє розкриттю механізмів персистенції інфекції, випробуванню нових проти-хламідійних препаратів

Методологічні основи вивчення біології хламідій базуються на здібності цих мікроорганізмів до облигатного внутрішньоклітинного паразитування, тому для первинного виділення лабораторних штамів хламідій використовують різноманітні лінії перещеплюваних клітинних культур: McCoу – клітини синовіальної оболонки людини, L929 – трансформовані мишині фібробласти, HeLa – клітини карциноми шийки матки, Her-2 – клітини карциноми гортані людини та ін. Ці клітинні популяції не тільки чутливі до проникнення хламідій, але й сприяють їхньому активному розмноженню [4].

За традиційною методикою виділення збудника у перещеплюваних клітинних культурах до збагаченого ембріонального телячою сироваткою та глюкозою ростового середовища 199 додають циклогексимід – інгібітор білкового синтезу еукаріотних клітин, який уповільнює метаболізм цих клітин і таким шляхом непрямо стимулює розмноження хламідій [5, 6]. Але навіть у невеликих

дозах циклогексимід справляє цитотоксичну дію на клітини моношару, яка виявляється у вакуолізації цитоплазми клітин, наявності клітин з виростами цитоплазми та ін., що, у свою чергу, утруднює підрахунок отриманих результатів. Крім того, головним недоліком цього поживного середовища є низька концентрація L-цистеїну-НCl та L-триптофану – амінокислот, які є важливими та незамінними для хламідій, особливо у період їхнього інтенсивного росту і розмноження. Слід зауважити, що L-триптофан входить до складу головного білка зовнішньої мембрани хламідій, який завжди знаходиться на поверхні хламідій, відповідаючи за процес прикріплення їх до клітин і виконуючи функцію порину [7].

У лабораторії хламідіозів Інституту дерматології та венерології є напрацювання щодо використання L-цистеїну-НCl у якості метаболіту, що поліпшує процес виділення збудника хламідіозів у перещеплюваних клітинних лініях завдяки активізації та прискоренню метаболізму мікроорганізму [8].

Метою даного дослідження було підібрати оптимальні концентрації L-цистеїну-НCl та L-триптофану у поєднанні з L-триптофаном у поживному середовищі для поліпшення процесу діагностичного виділення та накопичення біомаси збудника в наступних пасажах на перещеплюваній клітинній лінії McCoу.

Матеріал і методи. Використовували клітинну лінію McCoу, оскільки хламідії, які виділяють з різних типів біологічного матеріалу, володіють тропізмом до цієї клітинної культури [3]. В якості біологічного матеріалу була використана синовіальна рідина хворого Д., який знаходився на стаціонарному лікуванні в інституті з приводу хвороби Рейтера, та еталонний штаб Ugc, отриманий в лабораторії хламідіозів інституту, який попередньо пасивувався впродовж трьох пасажів на перещеплюваній клітинній культурі McCoу. Культивування проводили за стандартною методикою: у стерильні плоскодонні пробірки діам. 14 мм з накривним склом засівали по 1 мл клітинної суспензії лінії McCoу ($1 \cdot 10^5$ клітин/мл) на ростовому середовищі 199 з 3%-вим вмістом ембріональної телячої сироватки, 5 % 40 мМ розчину глюкози, гентаміцину 100 мкг/мл та амфотерицину В 2,5 мкг/мл, після чого поміщали на 24 години в термостат при 35–37 °С для формування моношару. Після формування моношару із пробірок з добовою клітинною культурою видаляли ростове середовище, розподіляли по 500 мкл біологічного матеріалу на кожну пробірку і центрифугували протягом години при 50 c^{-1} (2400 g) у центрифугу з горизонтальним ротором, інкубували в термо-

статі при 35–37 °С протягом 2 годин. Після інкубації в термостаті з пробірок видаляли збагачене ростове середовище та змінювали його на поживне.

Для експерименту пробірки з біологічним матеріалом були розподілені на три групи:

- у 1-й (контрольній) групі поживне середовище складалося з середовища 199 – до 90 %, ЕТС – 5 %, 40 мМ розчину глюкози – 5 %, циклогексиміду – 90–100 мкг/мл, гентаміцину – 1,0 мкг/мл та амфотерицину В – 2,5 мкг/мл;

- у 2-й (дослідній) групі після центрифугування до поживного середовища додавали L-цистеїн-НCl у концентрації 2,5 мг/л, який попередньо розчиняли у стерильному ізотонічному розчині NaCl *ex tempore* в асептичних умовах і додавали до поживного середовища;

- у 3-й (дослідній) групі після центрифугування до поживного середовища додатково додавали L-цистеїн-НCl у концентрації 2,5 мг/л разом з L-триптофаном у кількості 20 мг/л, розчинені попередньо в ізотонічному розчині NaCl *ex tempore* в асептичних умовах.

Усі групи пробірок інкубували в термостаті при 35–37 °С упродовж 48–72 годин, після чого з пробірок видаляли накривне скло, забарвлювали за методом ППФ і Мая–Грюнвальда–Гімзи.

Результати та їх обговорення. Дані проведених досліджень наведені в табл. 1.

Як видно з табл. 1, кількість клітин, які мали включення збудника, була максимальною (86,2 %) при культивуванні еталонного штаму Ugc у поживному середовищі з L-цистеїном-НCl та L-триптофаном. При використанні поживного середовища з додатковим внесенням L-цистеїну-НCl кількість клітин моношару, що містили морфологічні структури збудника, склала 68,4 %. У випадку застосування стандартного поживного середовища кількість інфікованих збудником клітин дорівнювала 35,0 %.

Застосування L-цистеїну-НCl у поєднанні з L-триптофаном для культивування збудника, виділеного з синовіальної рідини, також виявилось досить ефективним прийомом: кількість клітин, що містили морфологічні структури збудника, становила 77,8 %. Кількість клітин, які мали включення збудника у разі стандартного культивування, дорівнювала 32,4 %, культивування з L-цистеїном-НCl – 62,2 %.

Отже, встановлено, що додаткове внесення цих амінокислот до поживного середовища позитивно впливає не тільки на процес підтримання в перещеплюваній культурі клітин виділеного штаму, а й на первинне діагностичне виділення збудника з біологічного матеріалу. Кількість клітин, що мали

Таблиця 1. Накопичення біомаси збудника при культивуванні еталонного штаму *Ugc* і синовіальної рідини у стандартному поживному середовищі та середовищах з амінокислотами впродовж трьох пасажів

Тип поживного середовища	Кількість інфікованих збудником клітин (підрахунок на 500 клітин)	n_{cp}	%	p
<i>Еталонний штам Ugc</i>				
Стандартне	$n_1=185$ $n_2=168$ $n_3=172$	175 ± 11	35,0	<0,001
Стандартне з L-цистеїном-HCl	$n_1=362$ $n_2=348$ $n_3=315$	342 ± 24	68,4	<0,05
Стандартне з L-цистеїном-HCl та L-триптофаном	$n_1=438$ $n_2=425$ $n_3=432$	431 ± 10	86,2	
<i>Синовіальна рідина</i>				
Стандартне	$n_1=158$ $n_2=167$ $n_3=161$	162 ± 8	32,4	<0,001
Стандартне з L-цистеїном-HCl	$n_1=324$ $n_2=302$ $n_3=308$	311 ± 8	62,2	<0,02
Стандартне з L-цистеїном-HCl та L-триптофаном	$n_1=402$ $n_2=378$ $n_3=387$	389 ± 17	77,8	

включення збудника, виросло у 2,5 раза для еталонного штаму *Ugc* та у 2,4 раза для синовіальної рідини.

Внесення циклогексими́ду до поживного середовища, в якому проводиться діагностичне виділення збудника, є загальноприйнятим прийомом, але ця речовина справляє токсичну дію на моношар клітин, яка виявляється

ся діагностичне виділення збудника, має вирішальне значення, нами постійно проводяться дослідження щодо пом'якшення цитотоксичного впливу циклогексими́ду на моношар клітин. У процесі проведення експерименту був відзначений позитивний вплив застосування L-цистеїну-HCl і L-триптофану на стан клітинної культури (табл. 2). Кількість клітин, які

Таблиця 2. Зниження цитотоксичної дії циклогексими́ду при наявності у поживному середовищі L-цистеїну-HCl та L-триптофану

Тип поживного середовища	Кількість інфікованих збудником клітин (підрахунок на 500 клітин)	n_{cp}	%
Стандартне	$n_1=370$ $n_2=412$ $n_3=397$	393 ± 29	78,5
Стандартне з L-цистеїном-HCl і L-триптофаном	$n_1=280$ $n_2=294$ $n_3=310$	295 ± 15	59,0

в дегенеративних змінах у клітинах. Оскільки стан клітин моношару, у якому проводить-

мали дегенеративні зміни, викликані циклогексими́дом, зменшилась з 78,6 до 59,0 %.

Висновки

1. Найбільш оптимальним прийомом для виділення збудника та накопичення його біомаси виявилось застосування поживного середовища з вмістом 2,5 мг/л L-цистеїну-HCl у поєднанні з L-триптофаном у концентрації 20 мг/л. Кількість клітин, що містили морфологічні структури збудника, становила 86,2 % до еталонного штаму Ugc, що у 2,5 раза більше, ніж при стандартному культивуванні. Кількість клітин, що містили включення збудника, для синовіальної рідини становила 77,8 %, що у 2,4 раза більше, ніж при стандартному культивуванні.

2. Внесення L-цистеїну-HCl у концентрації 2,5 мг/л до поживного середовища впродовж трьох пасажів збільшило кількість клітин, що мали включення збудника, до 68,4 % для штаму Ugc і до 62,2 % для синовіальної рідини.

3. Застосування запропонованого способу (L-цистеїну-HCl разом з L-триптофаном) дозволило знизити кількість клітин, що мали дегенеративні зміни, зумовлені застосуванням циклогексимиду, з 78,6 до 59,0%. Поліпшений стан клітинної культури, у свою чергу, сприяє кращому розвитку збудника та спрощує підрахунок клітин, які містять морфологічні структури збудника.

Література

1. *Мавров И.И.* Актуальные медико-социальные проблемы хламидийной инфекции. Дерматол. и венерол. 2001; 1 (11): 37–41.
2. *Сельнікова О.П., Поліщук О.І., Колтукова Н.В.* Музей патогенних для людини мікроорганізмів: Принципи формування та перспективи розвитку. Методи одержання чистих культур мікроорганізмів та їх довгострокового зберігання в колекціях. Роботи співробітників Музею патогенних для людини мікроорганізмів. Вип. 1. К., 2000: 4–17.
3. *Black С.М.* Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. Clin. Microbiol. Rev. 1997; 10, 1: 160–184.
4. *Herbrink P., Zuyderwijn-Zwinkels M., Wagenwoort J.* Comparison of different culture media for isolation of Chlamydia trachomatis by cell culture on HeLa cells. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1991; 10: 655–659.
5. *Кутова В.В., Джораєва С.К.* Досвід виділення хламідій у культурі клітин. Дерматол. та венерол. 2004; 2 (24): 81–84.
6. *Шаткин А.А., Бескина С.Р., Мартынова В.Р.* Усовершенствование метода культивирования гальпровой (хламидий) в культуре клеток. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1981; 1: 24–28.
7. *Мавров Г.І.* Хламідійні інфекції: біологія збудників, патогенез, клініка, діагностика, лікування та профілактика. К., 2005. 524 с. Рос. мовою.
8. *Кутова В.В.* Некоторые особенности использования L-цистеина для стимуляции размножения хламидий в культуре клеток. Журн. дерматол. и венерол. 2000; 1 (11): 33–35.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХЛАМИДИОЗОВ В ПЕРЕВИВАЕМОЙ КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ McCoу

С.К. Джораева, В.В. Кутова, В.В. Гончаренко

Представлены методологические подходы, используемые для диагностического выделения возбудителя хламидиозов и накопления его биомассы в перевиваемой клеточной культуре McCoу с использованием L-цистеина-HCl и L-триптофана.

Ключевые слова: клеточные линии, хламидии, раствор L-цистеина-HCl, раствор L-триптофана.

AMINOACID APPLICATION EXPERIMENT FOR ISOLATION CHLAMYDIAS IN CELL CULTURE McCoу

S.K. Dzhoraeva, V.V. Kutova, V.V. Goncharenko

It was described the methodological approaches, which was applicated for the diagnostic chlamydiae isolation and accumulation their biomass in cell culture McCoу with using of L-cystein-hydrochloride and L-tryptophan.

Key words: cell culture, chlamydiae, solution of L-cystein-hydrochloride, solution of L-tryptophan.

Поступила 14.02.08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОИНДУЦИРОВАННЫХ СТРОМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ АУТОКЛЕТОК У БОЛЬНЫХ С АПАЛЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В.А. Пятикоп

Харьковский национальный медицинский университет

Больным с апаллическим синдромом (АС) различного происхождения эндолюмбально вводили нейроиндуцированные стромальные аутоклетки в комплексе с внутривенным введением неиндуцированных аутоклеток. Установили эффективность данного метода лечения больных с АС.

Ключевые слова: *апаллический синдром, аутоклетки стромы костного мозга, индукция.*

Ежегодно в мире от черепно-мозговой травмы (ЧМТ) погибает 1,5 млн человек, а 2,4 млн становятся инвалидами [1]. Прогноз и исходы тяжелой ЧМТ в большой степени зависят от длительности и глубины комы. Симптомокомплекс, который иногда возникает после выхода больного из комы и характеризуется восстановлением бодрствования при полной утрате познавательных функций, называется «апаллическим синдромом» (от лат. pallium – плащ, серое вещество коры большого мозга) – АС.

По определению Е. Kretschmer [2], АС – это симптомокомплекс, возникающий при нарушении связей между плащом головного мозга, стволом мозга и другими центрами. Для него характерны особый вид нарушения сознания (больные бодрствуют и в то же время совершенно недоступны для контакта), нарушения нормального ритма сна, отсутствие эмоциональных реакций, экстензия конечностей и туловища, спонтанные маятникообразные движения глазных яблок и нарушения их координации, примитивные моторные автоматизмы, нарушения регуляции вегетативных функций. Больные аспонтанны, проводят время лежа, не реагируют на речь, прикосновение. Взгляд блуждающий, ни на чем не фиксируется. Проявляются филогенетически древние рефлекссы (хватательный, сосательный). АС в определенной степени тождествен вегетативному состоянию и может длиться месяцы и годы. Больные полностью зависят от постороннего ухода.

Морфологической основой АС является массивное поражение переднего мозга, а нередко и полная гибель коры, гиппокампа и подкорковых ганглиев. В то же время ствол

мозга полностью (или почти полностью) интактен. Последнее обстоятельство отличает АС от смерти мозга.

Важными характеристиками АС являются объективные нейрофизиологические показатели (ЭЭГ, компьютерная ЭЭГ, шкала Раппопорта и центра Ранчо Лос Амигос (RCFL), МРТ, КТ, КТ-морфометрия и др.) Нами использованы показатели динамики ЭЭГ, а также шкала стадийности вегетативного статуса Т.А. Доброхотовой [3].

Благодаря успехам реаниматологии, нейротравматологии и смежных дисциплин обследуется все больше тяжелобольных с АС. Все длительные реабилитационные усилия лишь в ряде случаев незначительно дают результат: оставаясь глубокими инвалидами, пациенты на элементарном уровне проявляют минимальное осмысление себя и окружающего мира, могут как-то дифференцировать приятное и неприятное для них, в упрощенной форме выражать интересы и чувства, а главное – различать родных и чужих.

Спонтанное выздоровление при АС составляет 5 %, а при использовании нейростимуляции дорсальных столбов ствола мозга положительный результат наблюдается у 77 % больных [4]. Чрезликовная электростимуляция ствола мозга приводит к восстановлению психоневрологических функций за счет активации ретикулярной формации [5]. Однако названные методы лечения АС сопряжены с проведением сложных инвазивных вмешательств на жизненно важных структурах мозга, что может вызвать развитие грозных осложнений и носит симптоматический характер. Более перспективными, на наш взгляд, являются методы патогене-

тического воздействия. Так, известны «способ лечения АС в постреанимационном периоде методом внутримозговой аллотрансплантации ткани мозга эмбрионов человека 7–9-недельного возраста (В.И. Цымбалюк и др., 1995) и способ лечения постнейротравматического АС методом трансплантации клеток фетальной нервной ткани (С.С. Рабинович и др., 1998)» (цит. по С.И. Ерениеву с соавт., которые предложили транслюмбальное введение незрелой нервной ткани в лечении коматозных состояний [6]). Авторы [7] предложили применить нативные и криоконсервированные эмбриональные нервные клетки, которые вводили как интратекально, так и интрапаренхиматозно в лечении больных с АС. Однако проблема использования эмбриональных нервных клеток имеет морально-этический и правовой аспекты. Единственным незапрещенным и доступным методом клеточной терапии в настоящее время является введение аутоклеток.

Целью данного исследования было изучение эффективности применения нейроиндуцированных стромальных стволовых аутоклеток в лечении больных с АС.

Материал и методы. Под наблюдением находилось пять больных с АС, возраст которых колебался от 2,5 до 24 лет. У двух больных причиной АС была тяжелая ЧМТ, у трех – длительная гипоксия головного мозга (у одного больного – в послеоперационном периоде, у двух – вследствие длительного нахождения под водой). Было проведено неврологическое, электрофизиологическое и компьютерно-томографическое исследование больных. Забор клеток стромы костного мозга у больных производили из подвздошной кости в объеме 1 см³ и транспортировали их в лабораторию, где культивировали, а через 12–14 дней индуцировали в нейробласты и вводили больному [8, 9].

Результаты и их обсуждение. Согласно данным [3], АС оказывается обратимым чаще у детей, чем у взрослых, у больных в возрасте старше 50 лет он наблюдается редко. Приводим клинический пример постгипоксического АС.

Ребенок Ж., 2,5 года, ИБ № 8211, житель Харьковской обл. 24 января 2006 г. девочке была произведена операция по поводу диафрагмальной грыжи. На 3-и сутки после операции у ребенка возникла внезапная остановка дыхания и сердечной деятельности (более 5 мин). Ребенок был доставлен в реанимационное отделение, где находился в течение трех недель, после чего был переведен в детское отделение ОКБ, где находился в течение четырех месяцев. Состояние ребенка было средней тяжести с типичными прояв-

лениями вегетативного состояния, или АС. Ребенку проводили консервативную терапию (церебролизин, кортексин, пирацетам, когитум и др.). При поступлении в нейрохирургическое отделение ОКБ у ребенка отмечена типичная клиническая картина АС, на ЭЭГ зарегистрирована плоская биоэлектрическая активность без признаков локальной патологии (рис. 1). Отмечены специфические

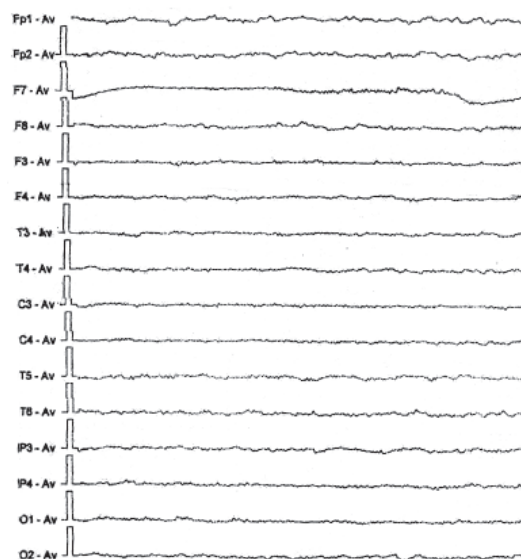


Рис. 1. Плоская биоэлектрическая активность (больная Ж., 09.08.06)

ЭЭГ-феномены в виде общего угнетения биоэлектрической активности мозга. При спиральной КТ обнаружены грубые диффузные изменения в виде выраженной атрофии коры больших полушарий, наружной и внутренней гидроцефалии без очаговых повреждений. В августе 2006 г. у больной был произведен забор клеток стромы костного мозга и спустя две недели проведено первое эндолумбальное введение 800 000 нейроиндуцированных клеток в 1,0 мл и такое же количество неиндуцированных клеток стромы костного мозга – внутривенно. Повторно нейроиндуцированные и неиндуцированные клетки вводили по описанной схеме каждые 3–4 месяца под контролем ЭЭГ. На ЭЭГ от 14.03.07 в затылочных отведениях зарегистрирована низкоамплитудная (до 25 мВ) высокочастотная активность (рис. 2). На ЭЭГ от 14.07.07 практически во всех отведениях зарегистрирована низкоамплитудная β -активность (рис. 3.), на ЭЭГ от 24.10.07 – вспышки α -подобных колебаний (до 50 мВ), которые свидетельствуют о периодически появляющейся биоэлектрической активности корковых структур (рис. 4).

Находящийся под наблюдением ребенок Ж. прошел три стадии развития АС (согласно стадийности по Т.А. Доброхотовой):

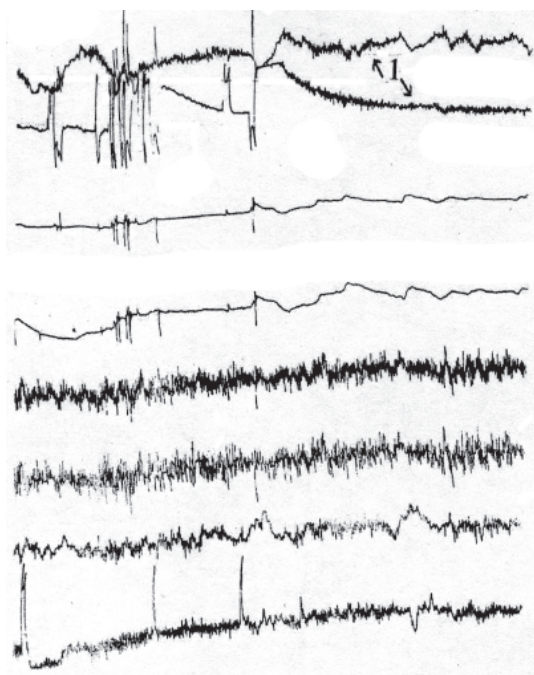


Рис. 2. Низкоамплитудная активность – 1 (указана стрелкой), 14.03.07

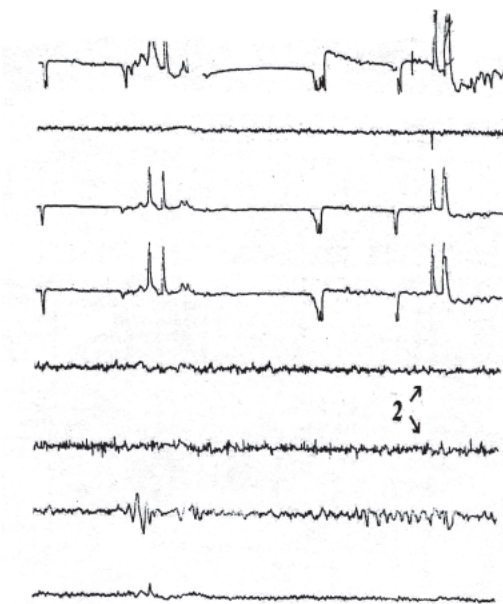


Рис. 3. Низкоамплитудная β -активность – 2 (указана стрелкой), 14.07.07

I – стадия разрозненных реакций с краткими периодами бодрствования, когда больной лежит с открытыми глазами, глазные яблоки совершают плавающие движения, руки согнуты во всех суставах, приведены к туловищу, ноги разогнуты (явления декоративной ригидности), сохранены глотательные и жевательные феномены, которые учащаются при прикосновении к ребенку (один из благоприятных признаков);

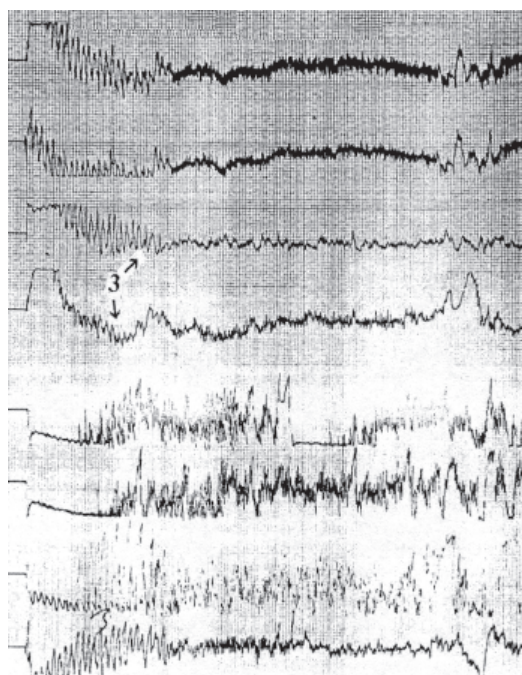


Рис. 4. α -подобные колебания – 3 (указаны стрелкой), 24.10.07

II – стадия реинтеграции простейших сенсорных и моторных реакций, когда удлиняются периоды бодрствования, появляются едва заметные реакции на обращение к ребенку и некоторое двигательное беспокойство перед мочеиспусканием в виде сгибания и разгибания конечностей;

III – стадия реинтеграции простейших психомоторных и психосенсорных реакций, когда бодрствование становится более длительным, возникают определенные движения (реакция на щекотку, громкий звук телевизора, звонок телефона) и более разнообразные спонтанные движения. Со слов родителей, наблюдается фиксация взгляда на близком человеке, иногда – слежение взором. По данным Т.А. Доброхотовой, эта стадия свидетельствует о выходе больного из состояния АС. «Завершением последней стадии вегетативного статуса можно считать первую фиксацию взгляда» [3].

Таким образом, на фоне проводимой клеточной терапии – эндолюмбальное введение нейроиндуцированных стромальных стволовых аутоклеток и внутривенное введение нейроиндуцированных стромальных аутоклеток, в комплексе с консервативной терапией у больной Ж. наблюдается клинко-ЭЭГ-положительная динамика. Контрольную спиральную КТ больной не проводили из-за вероятности губительного действия рентгеновских лучей на введенные аутоклетки.

Приводим клинический пример посттравматического АС. Больной Ш., 17 лет, ИБ №

8131, находился на стационарном лечении в нейрохирургическом отделении ОКБ г. Харькова с 28.08.07 по 14.09.07 г. Из анамнеза известно, что 28.12.03 в дорожно-транспортном происшествии он получил тяжелую ЧМТ, был оперирован по поводу ушиба левой лобно-височной области (рис. 5). Дли-

В последующем больному 7 раз вводили аутологичные стромальные клетки как эндолумбально, так и внутривенно. В результате проведенного лечения у больного практически полностью восстановились движения в конечностях, он самостоятельно смог водить автомобиль, работать с персональ-

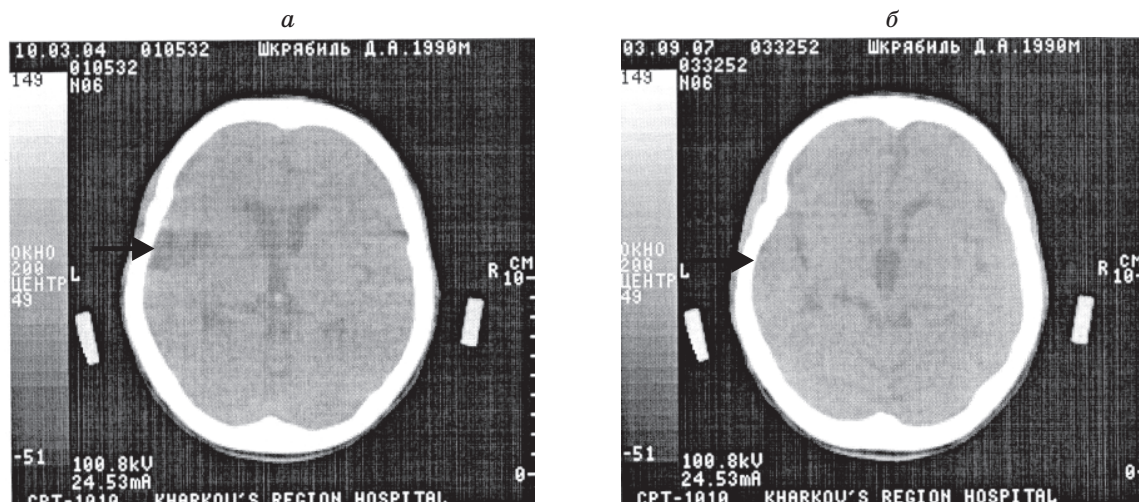


Рис 5. КТ головного мозга больного Ш. до (а) и через 4 года после лечения (б). Стрелкой указано место локализации контузионного очага в левой лобно-височной области

тельное время (3 недели) больной находился в коматозном состоянии, после чего у него развился типичный АС: больной лежал с открытыми глазами, с приведенными к туловищу руками, не реагировал ни на звуковые, ни на оптические раздражители. Больной получал традиционную консервативную терапию в течение 10 месяцев без какого-либо улучшения. В сентябре 2004 г. у больного выполнен забор клеток стромы костного мозга из левой подвздошной кости и через 2 недели проведено первое эндолумбальное введение нейроиндуцированных стромальных аутоклеток в количестве 800 000 в 2 мл изотонического раствора NaCl и внутривенное введение неиндуцированных аутоклеток (1 000 000 клеток в 50 мл раствора).

Со слов родителей, у больного спустя 3–4 недели появилась реакция на попытку разогнуть руки в локтевых суставах, он начал издавать неопределенные звуки, появились спонтанные повороты головы.

Через 6 месяцев повторно ввели клетки по описанной схеме и через 2–3 недели после этого больной начал проявлять некоторое двигательное беспокойство перед мочеиспусканием и дефекацией. Появились слабые спонтанные движения в руках и ногах, отчетливая фиксация взора, что свидетельствовало о выходе больного из состояния АС.

ным компьютером, был адекватен к окружающему, в неврологическом статусе преобладали явления дизартрии и моторной афазии. На контрольной КТ головного мозга определялось умеренное расширение III желудочка, в остальном – практически без очаговой патологии (рис. 5).

У остальных трёх больных с АС также наблюдали положительную динамику клинической и электрофизиологической картины на фоне комплексной клеточной и консервативной терапии.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об эффективности предложенного метода применения нейроиндуцированных стромальных аутоклеток у больных с АС.

Выводы

1. Многократное эндолумбальное введение нейроиндуцированных стромальных стволовых аутоклеток в комплексе с внутривенным введением неиндуцированных стромальных аутоклеток является эффективным методом лечения больных с апаллическим синдромом.

2. Динамика ЭЭГ, КТ головного мозга позволяют объективно верифицировать эффективность предложенного метода клеточной терапии больных апаллическим синдромом.

Литература

1. *Лухтерман Л.Б.* Черепно-мозговая травма. М.: Мед. газета, 2003. 356 с.
2. *Kretschmer E.* Das apallische Syndrom. Zschr. Ges. Neurol. und Psychiatrie 1940; Bd. 169: 576–579.
3. *Доброхотова Т.А.* Нейропсихиатрия. М.: БИНОМ, 2006. 304 с.
4. *Каппо Т.* Neurostimulation for patients in vegetative state. Укр. нейрохір. журн. 2007; 3: 77.
5. *Климаш А.В.* Влияние чрезликоворной электростимуляции ствола мозга на качество жизни больных с посттравматическим вегетативным состоянием. Там же: 80.
6. *Ерениев С.И., Семченко В.В., Матвеев А.С. и др.* Транслюмбальная субарахноидальная трансплантация незрелой нервной ткани в лечении коматозных состояний после тяжелой черепно-мозговой травмы. X юбилейная конф. «Нейроиммунология». Т. 2. СПб., 2001: 223–297.
7. *Латишев Д.Ю., Цимбалюк В.І.* Результаты лікування хворих з апалічним синдромом методом нейротрансплантації. Укр. нейрохір. журн. 2006; 1: 83.
8. *Friedenstein A.J., Shapiro-Piatetzky I.I., Petrakova K.V.* Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. J. Embriol. Exp. Morphol. 1966; 16: 381–390.
9. *Щегельская Е.А., Пятикоп В.А., Микулинский Ю.Е., Денисенко Т.В.* Индукция стромальных клеток костного мозга в нейробласты и их использование в лечении пациентов с болезнью Паркинсона. Трансплантологія 2004; 7, 3: 381–384.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ НЕЙРОІНДУКОВАНИХ СТРОМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ АУТОКЛІТИН У ХВОРИХ З АПАЛІЧНИМ СИНДРОМОМ РІЗНОГО ПОХОДЖЕННЯ.**В.О. П'ятикоп**

Хворим з апалічним синдромом (АС) різного походження ендолумбально вводили нейроіндуковані стромальні аутоклітини в комплексі з внутрішньовенним введенням неіндукованих аутоклітин. Встановлена ефективність даного методу лікування хворих з АС.

Ключові слова: апалічний синдром, аутоклітини строми кісткового мозку, індукція.

EFFECTIVENESS OF INJECTING NEUROINDUCED STROMAL AUTOCELLS INTO PATIENTS WITH APALLIC SYNDROME OF DIFFERENT ORIGIN**V.A. Pyatikop**

Endolumbar injection of neuroinduced stromal autocytes in complex with intravenous injection of non induced stromal autocytes were realized at patients with apallic syndrome (AS) of different origin. The effectiveness of this method were established.

Key words: apallic syndrome, autostromal bone marrow cells, induction.

Поступила 23.01.08

ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ

Н.Г. Стрижельчик

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Исследовали потенциальную цитогенетическую активность нового биологически активного вещества аратрона, обладающего противовоспалительными свойствами, на животных в опытах *in vivo*. Установлено, что при подкожном введении исследуемый препарат в терапевтической дозе, увеличенной в 100 раз, не индуцирует повышения уровня хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей. Не установлено ни антимуутагенной, ни комутагенной активности препарата в условиях химически индуцированного мутагенеза. Сделан вывод о возможности использования изучаемого препарата в медицинской практике.

Ключевые слова: индуцированный мутагенез, мутагенная и модифицирующая активность, аратрон, хромосомные aberrации.

Выявление причинной связи индуцированных мутаций с возникновением злокачественных новообразований, врожденных пороков развития, наследственных и многих других заболеваний вызывает необходимость поиска способов защиты человека от мутагенных воздействий [1, 2]. Одним из возможных путей решения этой проблемы является фармакологическая защита генома [3]. Первым шагом в данном направлении следует считать использование соединений, обладающих антимуутагенными свойствами [4]. В связи с этим широкое распространение получили лекарственные препараты и биологически активные вещества из натурального сырья (в том числе из тканей животного происхождения). Эти препараты имеют большое преимущество перед синтезированными лекарственными препаратами, так как обладают высокой биологической активностью и, как правило, не вызывают побочных эффектов, а некоторые из них проявляют антимуутагенные свойства.

Целью данной работы явилось изучение с помощью метода учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей потенциальной мутагенной и модифицирующей активности нового биологически активного вещества аратрона, обладающего противовоспалительными свойствами.

Материал и методы. Изучали потенциальную мутагенную и модифицирующую активность нового биологически активного вещества аратрона, полученного в Государственном научном центре лекарственных средств (г. Харьков) из тканей животного происхождения и обладающего противовоспалительными свойствами. Аратрон вводи-

ли подкожно самцам мышей линии C57BL/6 в возрасте 8–10 недель массой 18–20 г в остром эксперименте однократно (экспозиция 6 и 24 ч), в хроническом эксперименте в течение 10 дней в аггравированной суточной дозе, рассчитанной на 1 кг среднего веса человека и увеличенной в 100 раз. Исследуемая доза составляла 2,8 мл/кг. В хроническом эксперименте забой мышей проводили через 6 часов после последнего введения препарата. Для изучения потенциальной модифицирующей (антимуутагенной или комутагенной) активности аратрона исследования проводили в условиях химически индуцированного мутагенеза. В качестве индуктора мутагенеза использовали стандартный мутаген – циклофосфамид. При сочетанном воздействии аратрон вводили подкожно, циклофосфамид внутривентриально (20 мг/кг). Экспозиция препаратов составляла 24 часа. Использовали метод учета aberrаций хромосом в клетках костного мозга мышей [5, 6]. С целью накопления метафазного материала мышам за 2,0–2,5 ч до забоя внутривентриально вводили 0,025% -ный раствор колхицина по 0,1 мл на 1 г массы. Фиксатором служила ледяная уксусная кислота с этиловым спиртом (в соотношении 1 : 3). Фиксацию и приготовление препаратов метафазных пластин проводили по стандартной методике. Препараты окрашивали азур-эозином [6]. Анализ препаратов хромосом проводили на микроскопе МБИ-6. Для оценки статистической значимости сравниваемых значений в опытных и контрольных вариантах использовали критерий хи-квадрат [7].

Результаты и их обсуждение. Наибольшими предсказательными возможностями

для оценки мутагенной активности потенциальных канцерогенов обладают тесты с использованием соматических клеток млекопитающих в системе *in vivo*. В качестве клеток-мишеней обычно используются клетки костного мозга мышей. Установлены прямые корреляции между канцерогенностью химических веществ и их способностью индуцировать хромосомные аберрации. Следует отметить, что цитогенетический эффект проявляется значительно раньше и на более низких уровнях воздействия, чем бластомогенный.

Результаты оценки цитогенетической активности нового биологически активного вещества аратрона в остром и хроническом эксперименте представлены в табл. 1. Изучение 600 метафазных пластин контрольной серии опытов позволило выявить ($0,80 \pm 0,16$) % aberrантных метафаз. Спектр аберраций в контроле был представлен одиночными (80 %) и парными (20 %) фрагментами. Ахроматические пробелы в число аберраций не включали, а учитывали отдельно (1,2 %).

Цитогенетический анализ 1000 метафазных пластин, полученных при воздействии аратрона в остром эксперименте, показал, что изучаемый препарат не вызывает достоверного увеличения уровня aberrантных метафаз в клетках костного мозга мышей. Частота aberrантных метафаз составила: при

экспозиции 6 часов – ($2,0 \pm 0,3$) %, при экспозиции 24 часа – ($1,0 \pm 0,3$) %. Типы аберраций были представлены при экспозиции 6 часов (как и в контрольных вариантах) одиночными (80 %) и парными (20 %) фрагментами, при экспозиции 24 часа – одиночными. Ахроматические пробелы составили 1,8 и 1,4 % соответственно. Статистический анализ полученных результатов не выявил статистически значимых различий между опытными и контрольными вариантами ($\chi^2_{1}=2,7$; $\chi^2_{2}=0,08$; $p > 0,05$).

Результаты оценки потенциальной модифицирующей активности аратрона приведены в табл. 2. Цитогенетический анализ 500 метафазных пластин, полученных при воздействии аратрона в хроническом эксперименте, также не выявил увеличения уровня aberrантных метафаз по сравнению с контролем. Частота aberrантных метафаз составила ($1,40 \pm 0,51$) %. Типы аберраций были представлены одиночными (71 %) и парными (28 %) фрагментами. Ахроматические пробелы составили 2,0 %. Анализ полученных результатов не выявил статистически значимых различий между опытными и контрольными вариантами ($\chi^2=0,79$; $p > 0,05$).

Анализировали сочетанное действие аратрона со стандартным мутагеном циклофосфамидом. Применение отдельно взятого

Таблица 1. Частота и типы аберраций хромосом, индуцированных новым биологически активным веществом аратроном в клетках костного мозга мышей линии C57BL/6 (в остром и хроническом эксперименте)

Показатель	Контроль	Аратрон		
		в остром эксперименте		в хроническом эксперименте
Экспозиция препарата	–	6	24	–
Проанализировано метафаз с аберрациями на 100 клеток	600 $0,80 \pm 0,16$	500 $2,00 \pm 0,30$	500 $1,00 \pm 0,30$	500 $1,40 \pm 0,51$
одиночные фрагменты	0,6	1,6	1,0	1,0
парные фрагменты	0,16	0,40	0	0,4
с пробелами	1,2	1,8	1,4	2,0

Примечание. $p > 0,05$.

Таблица 2. Влияние нового биологически активного вещества аратрона на частоту и типы аберраций хромосом, индуцированных циклофосфамидом в клетках костного мозга мышей линии C57BL/6

Показатель	Контроль	Препараты	
		Ц	Ц+А
Проанализировано метафаз с аберрациями на 100 клеток	600 $0,80 \pm 0,16$	500 $11,8 \pm 1,9$	500 $12,4 \pm 1,6$
одиночные фрагменты	0,6	8,6	9,0
обмены	0	1,2	1,0
парные фрагменты	0,16	2,00	2,40
с пробелами	1,2	4,6	5,0

Примечания: 1. $p > 0,05$.

2. Ц – циклофосфамид; Ц+А – циклофосфамид + аратрон.

циклофосфаміда вызивало статистически значимое увеличение выхода клеток с хромосомными аберрациями по сравнению с данными интактного контроля. Частота аберрантных метафаз, индуцированных циклофосфамидом, составила $(11,8 \pm 1,9) \%$ (хи-квадрат=37,9; $p < 0,01$).

Введение араатрона не влияло на цитогенетический эффект непрямого алкилирующего мутагена циклофосфаміда – не вызывало достоверного понижения или повышения уровня аберрантных метафаз, индуцированных циклофосфамидом. Частота аберрантных метафаз при сочетанном воздействии препаратов составила $(12,4 \pm 1,6) \%$ (хи-квадрат=0,10; $p > 0,05$).

Таким образом, было показано, что метод учета хромосомных аберраций в клетках костного мозга мышей является информативным не только при оценке мутагенной, а и модифицирующей активности лекарственных препаратов. Следует также отметить, что модифицирующее действие некоторых химических веществ отличается высокой видовой и тканевой специфичностью. В связи с этим оценка потенциальной антимуагенной

активности лекарственных препаратов должна осуществляться на нескольких биологических объектах, обладающих разными возможностями ферментных систем.

Выводы

С помощью метода учета хромосомных аберраций в клетках костного мозга мышей изучена цитогенетическая активность биологически активного вещества араатрона, полученного из тканей животного происхождения.

Установлено, что при подкожном введении в 100-кратной терапевтической дозе араатрон не индуцирует цитогенетический эффект в клетках костного мозга мышей.

Показано, что араатрон не увеличивает и не уменьшает цитогенетический эффект стандартного мутагена циклофосфаміда – не обладает соответственно ни антимуагенными, ни комутагенными свойствами.

Отсутствие мутагенной и комутагенной активности указывает на то, что араатрон является перспективным препаратом и может быть рекомендован для внедрения в фармацевтическую промышленность и медицинскую практику.

Литература

1. Сычева Л.П., Журков В.С., Рахманин Ю.А. и др. Новый подход к диагностике мутагенных и канцерогенных свойств факторов окружающей среды. Гигиена и санитария 2003; 6: 87–91.
2. Бариляк І.Р., Бердишев Г.Д., Бонь О.В. Генотонд народонаселення України і сучасний стан та нові підходи до проблеми захисту і збереження. Цитология и генетика. К., 2001; 35, 3: 66–71.
3. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены – скрининг и фармакологическая профилактика воздействия. М.: Медицина, 1998. 397 с.
4. Середенин С.Б., Дурнев А.Д. Фармакологическая защита генома. М., 1992. 159 с.
5. Бариляк І.Р., Неумержицька Л.В., Кривошеїн Ю.Г. та ін. Оцінка мутагенних властивостей нових лікарських засобів. Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації). К.: ФК МЗ України, 2000: 166–186.
6. Методические рекомендации по оценке мутагенных свойств фармацевтических средств. М.: Медицина, 1994. 46 с.
7. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. М.: Медицина, 1973: 21–25, 53–56.

ВИВЧЕННЯ ЦИТОГЕНЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ В КЛІТИНАХ КІСТКОВОГО МОЗКУ МИШЕЙ

Н.Г. Стригельчик

Вивчали потенційну мутагенну та модифікуючу активність араатрона, який має протизапальні властивості, на савцях мишей в дослідях *in vivo*. Встановлено, що при підшкірному введенні в 100-кратній терапевтичній дозі препарат не індукує підвищення частоти хромосомних аберрацій у клітинах кісткового мозку мишей. Не виявлено ні антимуагенної, ні комутагенної активності препарату за умов хімічно індукованого мутагенезу. Зроблено висновок про можливість застосування досліджуваного препарату в медичній практиці.

Ключові слова: *індукований мутагенез, мутагенна та модифікуюча активність, араатрон, хромосомні аберрації.*

STUDY OF CITOGENETIC ACTIVITY OF NEW BIOACTIVE SUBSTANCES IN BONE MARROW CELLS FOR MAMMALS

N.G. Strigelchik

The potential mutagenic and modifying effect of bioactive substances derived possessing anti-inflammatory and healing effects have been investigated mammals. Subcutaneously the investigated in 100-fold therapeutic dose did not induce the rise of chromosomal aberration in mouse. The obtained results have been discussed in terms of possible usage of the studied substances in the medical practice.

Key words: *induced mutagenesis, mutagenic and modifying activity, aratron, chromosomal aberrations.*

Поступила 21.12.07

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИГІПОКСИЧНОЇ ДІЇ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1

Е.В. Супрун

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

На моделях гіперкапнічної та гемічної гіпоксії у мишей проведено дослідження антигіпоксичної активності антагоніста рецепторів ІЛ-1 (в профілактичному режимі введення) в порівнянні з класичним церебропротекторним препаратом пірацетам. Показано, що введення антагоніста рецепторів ІЛ-1 підвищило виживаність і тривалість життя мишей при гіперкапнічній та гемічній гіпоксіях. За антигіпоксичною активністю у експерименті антагоніст рецепторів ІЛ-1 переважає пірацетам.

Ключові слова: ІЛ-1, експериментальна гіпоксія, антигіпоксична активність.

В сучасних умовах постійно зростає розповсюдженість ішемічних уражень мозку, які потребують спеціалізованого стаціонарного лікування з подальшою реабілітацією та призводять до довгострокової тимчасової непрацездатності з високим рівнем інвалідизації. Протягом останніх років відзначено зсув середнього віку цієї патології з похилого на більш молодий, тому неухильно збільшується частка хворих працездатного віку. При цьому рівень смертності внаслідок ішемічних інсультів посідає друге місце в структурі загальної летальності у світі [1, 2].

Важливого значення в патогенезі ішемічних інсультів надають надчутливості тканини мозку до нестачі кисню та глюкози, яка виникає після ішемії. Тому лікування цих станів потребує разом з засобами реперфузійної та нейропротекторної дії обов'язкового застосування антигіпоксантів [3–6]. Однак при застосуванні препаратів антигіпоксичної дії у разі ішемічних інсультів спостерігаються побічні ефекти, препарати мають протипоказання та небажані наслідки взаємодії з іншими лікарськими препаратами. Це обмежує їх використання та потребує введення в практику нових безпечних і високоефективних антигіпоксантів.

При експериментальній ішемії та гіпоксії мікроглія продукує токсичні для мозку прозапальні і протективні протизапальні цитокини [7–9]. В умовах ішемічних інсультів підвищується продукція інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), який є важливим медіатором розвитку місцевої запальної реакції та гострофазової відповіді на рівні організму, координує «цитокіновий каскад» – співвідношення про- і протизапальних медіаторів, проліферацію і апоптоз клітин, підвищує прокоагуляційну активність крові [6, 7]. Все це індукує та підтримує запалення в осередку ішемії, веде до віддаленої загибелі нейронів, змін мікроцир-

куляції та гематоенцефалічного бар'єра [10, 11]. Експресія ІЛ-1 викликає синтез антагоніста рецепторів ІЛ-1, що сприяє виживанню нейронів і зменшує постішемічне рубцювання [7, 12–15]. Антагоніст рецепторів ІЛ-1 інгібує дію інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) шляхом конкурентного зв'язування його специфічних рецепторів мембранного типу I, що перешкоджає взаємодії рецептора ІЛ-1 з аксесорним білком і проведенню сигналу всередину клітин [16].

З урахуванням надчутливості мозку до гіпоксії, її важливої ролі в патогенезі ішемічного інсульту та залежності від «цитокінового каскаду» (надмірної продукцією ІЛ-1 і недостатньої антагоністом рецепторів ІЛ-1) у даній роботі ми вивчали можливу антигіпоксичну дію антагоніста рецепторів ІЛ-1 при експериментальній гострій гіпоксії у мишей.

Об'єкт і методи. В якості об'єкта дослідження використано антагоніст рецепторів ІЛ-1, отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ особо чистих біопрепаратів.

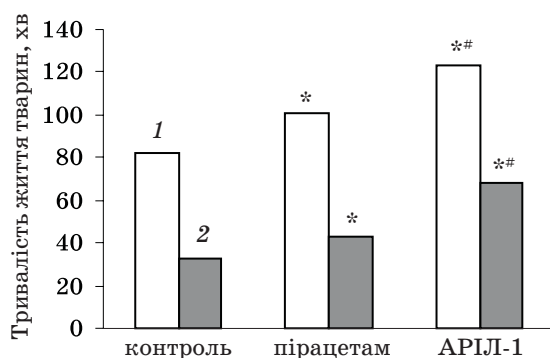
Досліди із встановлення антигіпоксичної активності антагоніста рецепторів ІЛ-1 проводили на моделях гострої гіперкапнічної та гемічної гіпоксії у мишей. Дослід на кожній моделі виконаний на 27 білих мишах масою близько 10 г, що були розподілені на три групи по 9 тварин у кожній. Тваринам 1-ї групи вводили антагоніст рецепторів ІЛ-1 внутрішньом'язово в дозі 15 мг/кг за 30 хв до експериментальної гіпоксії. Препаратом порівняння був пірацетам, який вводили тваринам 2-ї групи у тому ж самому режимі в дозі 500 мг/кг (за даними [5, 12], ця доза є достатньою для виявлення антигіпоксичної дії). Тварини контрольної групи одержували еквівалентний об'єм дистильованої води.

Для моделювання гострої гіперкапнічної гіпоксії тварин розташовували в скляні банки об'ємом 200 мл, які герметично закрива-

ли. Гостру гемічну гіпоксію відтворювали введенням тваринам нітриту натрію (200 мг/кг, підшкірно), що призводило до розвитку метгемоглобінемії. Проводили облік виживання тварин і визначали термін часу до їхньої загибелі.

Одержані результати проаналізовані за використанням критерію кутового перетворення Фішера, *t*-критерію Стьюдента та *U*-параметра Вілкоксона–Манна–Уїтні.

Результати та їх обговорення. Аналіз отриманих результатів свідчить, що на моделі гострої гемічної гіпоксії лише в групі тварин, що одержували антагоніст рецепторів ІЛ-1, спостерігався інтегральний захисний ефект, а саме виживання 2 мишей із 9, що становить 22,2 % та має статистичну вірогідність порівняно з групами тварин, що отримували пірацетам, та контрольною (рисунок).



Антигіпоксична дія антагоніста рецепторів ІЛ-1 та пірацетаму при гіперкапічній (1) і гемічній (2) моделях гіпоксії у мишей ($p < 0,05$; * у порівнянні з контрольною групою; # у порівнянні з групою, що приймала пірацетам)

На моделі гострої гіперкапічної гіпоксії загинули всі тварини, при цьому тривалість життя контрольних тварин була вірогідно меншою, ніж тварин, що отримували антагоніст рецепторів ІЛ-1 (на 49,2 %) та пірацетам (на 21,8 %). Різниця між групами піддослідних тварин також була вірогідною, показник тривалості життя при застосуванні антагоніста рецепторів ІЛ-1 був на 22,5 % вищим.

Аналогічні результати отримані на моделі гострої гемічної гіпоксії. Тварини 2-ї групи до загибелі прожили вірогідно більше за кон-

трольних тварин (на 28,9 %). Введення антагоніста рецепторів ІЛ-1 підвищило показник тривалості життя тварин відносно як контрольної групи (в 2 рази), так і групи, що отримувала пірацетам (на 59 %).

Ступінь загальних ушкоджень при гіпоксичних та ішемічних станах залежить від балансу рівней ІЛ-1 і антагоніста рецепторів ІЛ-1. В умовах експериментальної гіпоксії зростає секреція ІЛ-1, який індукуює синтез інших прозапальних факторів, підсилює адгезивну і прокоагуляційну активність ендотелію, судинну проникність, що призводить до прогресування гіпоксії та ішемії. Відбувається активація ПОЛ мембранних структур клітин. В зоні ішемії утворюється «вільнорадикальний перекисний парадокс», при якому процеси ПОЛ підсилюються, незважаючи на дефіцит кисню. Розвивається клітинний ацидоз, кількість ендогенних антиоксидантів виснажується, і прогресують ушкодження ліпідних структур мембран, їхнє руйнування і загибель клітин [3–7].

Введення експериментальним тваринам перед моделюванням гіпоксії антагоніста рецепторів ІЛ-1 блокує ефекти ІЛ-1 та вірогідно збільшує виживаність мишей і тривалість їх життя. Механізми цієї антигіпоксичної дії невідомі і потребують подальшого вивчення (вплив на ендотеліальну дисфункцію, процеси ПОЛ, систему гомеостазу тощо).

Отримані результати відкривають нові перспективи для оптимізації ефективної терапії ішемічних інсультів.

Висновки

1. При застосуванні антагоніста рецепторів ІЛ-1 перед моделюванням гострої гемічної гіпоксії відзначено виживання 22 % мишей, у той час як без антагоніста рецепторів ІЛ-1 летальність складає 100 %.

2. Показник тривалості життя мишей на моделях гіперкапічної та гемічної гіпоксії вірогідно збільшився при профілактичному введенні антагоніста рецепторів ІЛ-1.

3. За антигіпоксичною активністю на моделях гіперкапічної та гемічної гіпоксії у мишей антагоніст рецепторів ІЛ-1 значно переважає пірацетам.

Література

1. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта. Качество жизни. Медицина 2004; 4: 10–12.
2. Vemmos K.N., Bots M.L., Tsiouris P.K. et al. Prognosis of stroke in the south of Greece: 1 years mortality, functional, outcome and determinants: the Arcadia Stroke Registry. J. Neurosurg. Psychiatry 2000; 69, 5: 595–600.
3. Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: Эволюция взглядов на стратегию лечения. К., 2003. 120 с.
4. Герасимова М.М., Жданов Г.Н. Иммунологические критерии в прогнозировании течения и исхода ишемического инсульта. Неврол. журн. 2005; 10, 1: 19–21.

5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
6. Долгов А.М. Цереброкордиальный синдром при ишемическом инсульте; Ч. 2. Вестн. интенсивной терапии 1995; 2: 15–18.
7. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта. Цитокины и воспаление 2006; 5, 1: 27–30.
8. Мамчур В.И., Жилюк В.И., Кравченко К.О. Сравнительная характеристика антиоксидантного действия церебропротекторов в условиях экспериментальной подострой ишемии головного мозга. Новости медицины и фармации 2006; 18 (200): 15–16.
9. Bartko D., Ducat A., Janco S. et al. The heart and the brain. Aspects of their interrelation. Vnitri Lek. 1996; 42: 482–489.
10. Christadoss P., Goluszko E. Myasthenia Gravis. Humana press, N.Y., 2002: 373–385.
11. Down J.D., White-Scharf M.E. Reprogramming immune responses: enabling cellular therapies and regenerative medicine. Stem Cells 2003; 21, 1: 21–32.
12. Штрыголь С.Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах. Харьков: Ависта-ВЛТ, 2007. 360 с.
13. Arend W.P. The balance between IL-1 and IL-1 Ra in disease. Cytokine Growth Factor Rev. 2002; 13, 4–5: 323–340.
14. Ferrarese C., Mscarucci P., Zoai C. et al. Increases cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1999; 19, 9: 1004–09.
15. Tokgozoglul S.L., Batur M.K., Topcuoglu M.A. et al. Effect of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. Stroke 1999; 30: 1307–11.
16. Симбирицев А.С. Цитокины: Классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 3, 2: 16–22.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1

Э.В. Супрун

На моделях гиперкапнической и гемической гипоксий у мышей изучалась антигипоксическая активность антагониста рецепторов ИЛ-1 (в профилактическом режиме введения) в сравнении с классическим церебропротекторным препаратом пирацетам. Показано, что введение антагониста рецепторов ИЛ-1 повысило выживаемость и продолжительность жизни мышей при гиперкапнической и гемической гипоксиях. По антигипоксической активности в эксперименте антагонист рецепторов ИЛ-1 превосходит пирацетам.

Ключевые слова: ИЛ-1, экспериментальная гипоксия, антигипоксическая активность.

RESEARCH OF THE ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST

E.V. Suprun

On the models of hypercapnic and hemic hypoxias in mice was carried out the research of the antihypoxic activity of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 Ra) (in a maintenance mode) in comparison with the classical cerebroprotective preparation piracetam. Usage of IL-1 Ra had increased the rate of duration in mice' lives with hypercapnic and hemic hypoxias correspondingly. On antihypoxic activity in an experiment IL-1 Ra overcomes piracetam.

Key words: IL-1, experimental hypoxia, antihypoxic activity.

Поступила 27.12.07

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КСАФУБЕНА НА МОДЕЛИ КАРРАГЕНИНОВОГО И ФОРМАЛИНОВОГО ОТЕКОВ

И.В. Куреев

Национальная фармацевтическая академия, г. Харьков

В эксперименте на белых крысах установлено уменьшение экссудативного отека, вызванного введением каррагенина и формалина, в результате воздействия 7-β-феноксиэтил-8-(5-метилфурил)-2-аминоксантина. Полученные результаты открывают возможность для дальнейшего изучения механизма антиэкссудативного действия производных ксантина.

Ключевые слова: производные ксантина, антиэкссудативное действие, каррагениновый отек, формалиновый отек.

Оказание медицинской помощи пациентам, страдающим заболеваниями суставов, является актуальной проблемой. Экономические потери, связанные с данной патологией, значительны. Ежегодно в Украине регистрируется более 345 тыс. пациентов с первичными заболеваниями суставов [1].

Незаменимыми препаратами фармакотерапии заболеваний суставов остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). По частоте побочных реакций НПВП вышли на одно из первых мест среди всех фармакотерапевтических средств для лечения суставного синдрома [2–5]. Это определило поиск новых лекарственных средств, обладающих противовоспалительной активностью, но не вызывающих побочных отрицательных эффектов.

Поиск биологически активных веществ с противовоспалительной и антиэкссудативной активностью велся среди замещенных и аннелированных производных ксантина. Такая направленность поиска объяснялась следующим. Производные имидазо(2,1-f)пурина обладают противовоспалительной активностью, ингибируя биосинтез простагландинов [6]. Среди солей теofilлинил-8-тиоуксусных кислот на экспериментальной модели каррагенинового отека был выявлен новый ряд противовоспалительных веществ, антиэкссудативная активность которых сопоставима с таковой вольтарена, но имеют меньшую токсичность [7]. Среди 7,8-дизамещенных теofilлина выявлены вещества, обладающие анальгетической, противовоспалительной, антигипоксической и актопротекторной активностью. В ряду аммонийных солей 1,2,3-тризамещенных 6Н-8-метилимидазо(1,2-f)ксантина некоторые соединения обладают антиэкссудативной активностью [8].

После проведенного сопоставительного логико-структурного анализа результатов зависимости структура–активность компьютерного прогноза и фармакологического скрининга замещенных и аннелированных производных ксантина было отобрано вещество 7-β-феноксиэтил-8-(5-метилфурил)-2-аминоксантина (условное название ксафубен).

Целью настоящей работы было исследование антиэкссудативного эффекта ксафубена на моделях каррагенинового и формалинового отеков.

Материал и методы. Ксафубен представляет собой белый кристаллический порошок, без запаха, горького вкуса, хорошо растворим в воде, диметилфосфамиде, трудно растворим в этаноле, практически не растворим в эфире, хлороформе, температура плавления 140–142 °С с разложением.

Опыты проводили на белых крысах линии Вистар массой 160–180 г. Содержание и уход соответствовали общепринятым нормам [9, 10].

Антиэкссудативное действие ксафубена изучали на моделях острого асептического воспаления лапок у крыс, вызванного субплантарным введением таких флогогенных агентов, как каррагенин и формалин. На модели каррагенинового отека ксафубен вводили в дозе ED_{50} за час до введения 0,1 мл 1%-ного раствора каррагенина. Препаратами сравнения служили диклофенак и мелоксикам, которые вводили в дозе ED_{50} . На модели формалинового отека ксафубен вводили внутривентрикулярно в дозе ED_{50} . Объем лапки измеряли с помощью онкометра до начала опыта и в момент максимального развития отека (4 часа). Исследуемые вещества вводили в дозе $0,02 LD_{50}$ внутривентрикулярно за 30 мин до введения флогогенного агента.

Степень угнетения отека рассчитывали по формуле: % угнетения = $\frac{Y_k - Y_o}{Y_k} \cdot 100$, где Y_k и Y_o – объем лапки соответственно в контроле и в опыте [5].

Опыты осуществляли в соответствии со статусом Украинской ассоциации по биоэтике (1992), требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, директивами Совета Европейского экономического товарищества по защите позвоночных животных (Страсбург, 1996). Полученные данные обработали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Максимальный отек лап белых крыс наблюдается через 4 часа после введения каррагинена. Ксафубен оказывал антиэкссудативное действие через 1 час, уменьшая экспериментальный отек в среднем на 75,8 %, через 2 часа – на 50,6 %, через 4 часа – на 46,6 %. По антиэкссудативному действию ксафубен был сопоставим с препаратами сравнения дикло-

фенаком и мелоксикамом, которые через 1 час уменьшали экспериментальный отек в среднем на 68,8 и 66,8 %, через 2 часа – на 54,0 и 55,1 %, а через 4 часа – на 49,2 и 67,7 % соответственно (табл. 1).

Таким образом, антиэкссудативная активность ксафубена превышала таковую препаратов сравнения в течение первых часов. Через 4 часа после введения флогогенного агента антиэкссудативная активность ксафубена незначительно отличалась от таковой диклофенака. Мелоксикам через 4 часа был эффективнее по антиэкссудативному действию, чем ксафубен.

Как видно из табл. 2, ксафубен через 1 час угнетает развитие формалинового отека на 71,7 %, через 2 и 4 часа – на 54,2 и 46,6 % соответственно. По антиэкссудативному действию на модели формалинового отека ксафубен уступал диклофенаку и мелоксикаму, которые через 2 и 4 часа угнетали развитие формалинового отека на 64,0 и 52,9 %, 68,0 и 68,7 % соответственно.

Таблица 1. Антиэкссудативная активность ксафубена, диклофенака и мелоксикама на модели каррагининового отека лап у крыс

Препарат	Доза, мг/кг	Угнетение отека, через часов			
		1	2	3	4
Контроль	–	0,52±0,03	0,54±0,04	0,56±0,05	0,58±0,06
Ксафубен	32,0	0,13±0,01	0,27±0,02	0,29±0,02	0,31±0,02
% к контролю		24,2*#	49,4*	51,7*	53,4*
Диклофенак	8,0	0,16±0,01	0,25±0,01	0,28±0,01	0,29±0,02
% к контролю		31,2*	46,0*	49,5*	50,8*
Мелоксикам	5,0	0,17±0,01	0,24±0,02	0,26±0,01	0,19±0,01
% к контролю		33,2*	44,9*	47,1*	32,4*

Примечание. $p < 0,05$; * достоверно по отношению к контролю; # по отношению к мелоксикаму. Здесь и в табл. 2.

Таблица 2. Антиэкссудативная активность ксафубена, диклофенака и мелоксикама на модели формалинового отека лап у крыс

Препарат	Доза, мг/кг	Угнетение отека, через часов			
		1	2	3	4
Контроль	–	0,61±0,05	0,63±0,04	0,65±0,05	0,67±0,06
Ксафубен	32,0	0,17±0,01	0,29±0,01	0,37±0,03	0,34±0,03
% к контролю		28,3*	45,8*	58,7*#	53,4*#
Диклофенак	8,0	0,21±0,02	0,23±0,02	0,25±0,02	0,21±0,02
% к контролю		35,1*	36,0*	39,5*	32,8*
Мелоксикам	5,0	0,20±0,02	0,29±0,03	0,30±0,03	0,20±0,02
% к контролю		33,2*	45,9*	47,1*	31,3*

Выводы

На модели каррагенинового отека анти-экссудативная активность ксафубена несколько уступала таковой мелоксикама и диклофенака, а на модели формалинового отека – превосходила таковую диклофенака

через 1 час, а в последующем была несколько ниже, чем препаратов сравнения.

Дальнейшее изучение ксафубена следует продолжить с целью создания на его основе препарата с противовоспалительными свойствами.

Литература

1. Корж А.Н., Коваленко В.Н., Корж Н.А. и др. Артриты. Харьков: Основа, 1998. 153 с.
2. Викторов А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? Укр. мед. часопис 2003; 1: 79–89.
3. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз: Практическое руководство. К.: Морион, 2003. 448 с.
4. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. РМЖ 2001; 9, 15: 636–642.
5. Штрыголь С.Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения НПВП – селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2. Провизор 2005; 2: 12–17.
6. Yasuhara M., Levy G. Kinetics of drug action in disease states XXVI: Effect of fever on the pharmacodynamics of theophylline-induced seizures in rats. J. Pharm. Sci. 1988; 77, 7: 569–570.
7. Халиуллин Ф.А., Насыров Х.М., Мавзютов В.Р. Соли теофиллинил-8-тиоуксусных кислот – новый ряд противовоспалительных соединений. IV Рос. нац. конгресс: Тез. докл., 8–12 апреля 1997 г., г. Москва. М., 1997: 136.
8. Jaffe V.M., Bernham H.R., Parker C.W. Radioimmunoassay measurement of prostaglandin E, A and F in human plasma. J. Clin. Invest. 1973; 52: 398–405.
9. Западнюк И.П., Западнюк В.Н., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. К.: Вища шк., 1983. 383 с.
10. Митченко П.П., Пичугин В.В., Иванов В.А. Исследование специфической активности и острой токсичности производных ксантина. V Рос. нац. конгресс: Тез. докл., 21–25 апреля 1998 г., г. Москва. М., 1998: 590.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ КСАФУБЕНУ НА МОДЕЛІ КАРАГЕНІНОВОГО ТА ФОРМАЛІНОВОГО НАБРЯКІВ

I.V. Kireev

В експерименті на білих щурах було встановлено зменшення екссудативного набряку, який спричинено введенням карагеніну та формаліну, в результаті впливу 7-β-феноксипетил-8-(5-метилфурил)-2-аміноксантину. Отримані результати відкривають можливості для подальшого вивчення механізму антиекссудативної дії похідних ксантину.

Ключові слова: похідні ксантину, антиекссудативна дія, карагеніновий набряк, формаліновий набряк.

STUDY ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY KSAFUBEN ON MODEL CARRAGEENIN AND FORMALIN EDEMA

I.V. Kireyev

In experiment on albino rat to be settled decrease exudative edema send bringing in carrageenin and formalin induced inflammation consequently 7-β-fenoxyetil-8-(5-metylfuril)-2-aminoxantine. Register oneself result to open possibility for subsequent study mechanism anti-exudative effects derivative xantine.

Key words: derivatives xantine, anti-exudative effects, carrageenin induced inflammation, formalin induced inflammation.

Поступила 11.03.08

КОРРЕКЦИЯ КВЕРЦЕТИНОМ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ОБМЕНА СФИНГОЛИПИДОВ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Н.А. Бабенко, Е.Г. Шахова

НИИ биологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина

Изучали обмен сфинголипидов в коре мозга крыс в условиях когнитивной дисфункции и ее коррекции кверцетином. Установлено усиление под действием этанола образования [¹⁴C]сфингомиелина и снижение уровня [¹⁴C]гликозилцерамида. Введение кверцетина предотвращает изменение обмена сфинголипидов и улучшает условно-рефлекторную деятельность животных, что может свидетельствовать о нейропротекторном действии этого флавоноида.

Ключевые слова: когнитивная дисфункция, сфинголипиды, кверцетин.

Адекватная модель когнитивной дисфункции, характерной для нейродегенеративных заболеваний, воспроизводится на животных путем длительного введения этанола [1, 2]. Полагают, что алкогольная интоксикация способствует преждевременному старению структур ЦНС, особенно корковых формаций мозга, что может вызывать кортикальную дистрофию и возрастную деменцию [1]. На линии клеток нейробластомы и в нейронах мозжечка установлено накопление церамидов, снижение содержания гликозилцерамида (ГЦМ) и развитие каспаза 3-зависимого апоптоза нейронов под действием этанола [3]. Биологические эффекты церамидов в клетках связывают с проведением сигналов апоптоза, тогда как ГЦМ вовлечен в реализацию пролиферативных стимулов [4].

Ранее нами было установлено возрастное изменение обмена сфинголипидов (СФЛ) в печени крыс, проявляющееся в прогрессирующем повышении содержания церамидов и снижении уровня сфингомиелина (СФМ) за счет активации сфингомиелиназ [5]. Также было показано ингибирующее влияние флавоноидов *Chamomilla recutita* (содержащих кверцетин, апигенин и др.) на сфингомиелиназную активность печени, следствием которого являлось снижение содержания церамидов в печени старых крыс до уровня молодых животных. По данным литературы, в ряде исследований установлен протективный эффект биофлавоноидов и в том числе кверцетина – одного из наиболее активных представителей этого класса соединений, на клетки мозга в ходе интоксикации этанолом [1]. Учитывая важную роль СФЛ в индукции апоптоза нейрональных клеток, в настоящей работе изучали обмен СФЛ в мозгу крыс в условиях моделирования ког-

нитивной дисфункции и ее коррекции кверцетином.

Материал и методы. В эксперименте использовали самцов крыс линии Вистар 2-месячного возраста. Когнитивную дисфункцию моделировали, вводя в течение 8 недель 15%-ный этанол, а также кверцетин (в/ж, 50 мг/кг) [1]. Контрольные животные *ad libitum* получали воду. Изучение влияния этанола на когнитивные функции мозга крыс проводили по методу Я. Буреш с соавт. [6]. Животных декапитировали под эфирным наркозом. Гомогенат печени и коры мозга инкубировали в буфере Кребса–Хенселейта (рН 7,5) с добавлением 12 мМ *HEPES*, 2 мМ глюкозы, 1 мМ дитиотрейтола и антибиотиков в присутствии [¹⁴C]H₃COONa (5,18 МБк/мл) в течение 120 мин. Липиды экстрагировали по методу Bligh и Dyer [7], проводили щелочной метанолиз [8] и разделяли на фракции методом тонкослойной хроматографии в системе растворителей метилацетат : *n*-пропиловый спирт : хлороформ : метанол : 0,25 % KCl (25 : 25 : 25 : 10 : 9, по объему). Пятна СФМ, церамидов и ГЦМ проявляли в парах йода, сфингозина – в 3%-ном растворе нингидрина на бутаноле, после чего идентифицировали, сравнивая со стандартами. Содержание липидов в пробах определяли по методу March и Weinstein [9], содержание белка – по методу Lowry [10]. Радиоактивность проб измеряли с помощью счетчика БЭТА-1 («Медприбор», Киев). При анализе полученных данных использовали непараметрические (критерии Манна–Уитни и Крускала–Уолиса) и параметрические (*t*-критерий Стьюдента, критерий Turkey и Fisher LSD-test) методы анализа.

Результаты. Установлено, что потребление этанола существенно не влияет на ори-

антиривочную реакцию (стойки) и поисковую активность (переходы) крыс. Скорость обучения (оцениваемая по количеству сочетаний раздражителей до появления первой условной реакции активного избегания) также не изменялась под влиянием алкоголя, в то время как увеличение количества сочетаний раздражителей до достижения критерия условного рефлекса активного избегания указывает на угнетение условно-рефлекторной деятельности крыс (таблица).

Влияние этанола и кверцетина на условно-рефлекторную деятельность крыс (n=9) (M±m)

Показатель	Контроль	Этанол	Этанол + кверцетин
Количество сочетаний раздражителей:			
до появления первой условной реакции активного избегания	20,8±5,6	25,0±5,8	16,5±5,2
до достижения критерия условного рефлекса активного избегания	83,6±9,3	124,3±15,9*	75,3±18,3
Средняя длительность латентного периода локомоторной реакции, с	2,69±0,70	3,50±0,41	2,23±0,22 [#]

Примечание. p<0,05; * достоверно по сравнению с контролем, [#] по сравнению с этанолом.

Полученные нами результаты соответствуют данным литературы [1]. В экспериментах на животных установлено, что длительное потребление алкоголя приводит к снижению подвижности нервных процессов, усилению процесса торможения и нарушению сложной аналитико-синтетической деятельности головного мозга [1]. Эти изменения сопровождаются нарушением двигательной условно-рефлекторной активности и снижением способности к обучению. Отмечают, что широкое распространение патологического процесса в головном мозгу при хронической алкогольной интоксикации сопровождается также и явлениями адаптивного характера. В исследованиях на крысах, потребляющих 20%-ный раствор этанола в течение 30 недель, установлено, что, несмотря на гибель нейронов гиппокампа, общее количество синапсов в изучаемых зонах этого отдела мозга не уменьшалось, что связывают с формированием новых контактов между выжившими нейронами [11].

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлено, что этанол воздействует на мембранные липиды мозга, нарушая структурную организацию мембран и их биофизические свойства [12, 13]. Молекулы этанола встраиваются в липидный бислой мембран, что воздействует на характеристики мембранных белков и модулирует способность клеточных мембран формировать потенциал действия. Отмечают способность этанола дегидрировать митохондрии клеточной по-

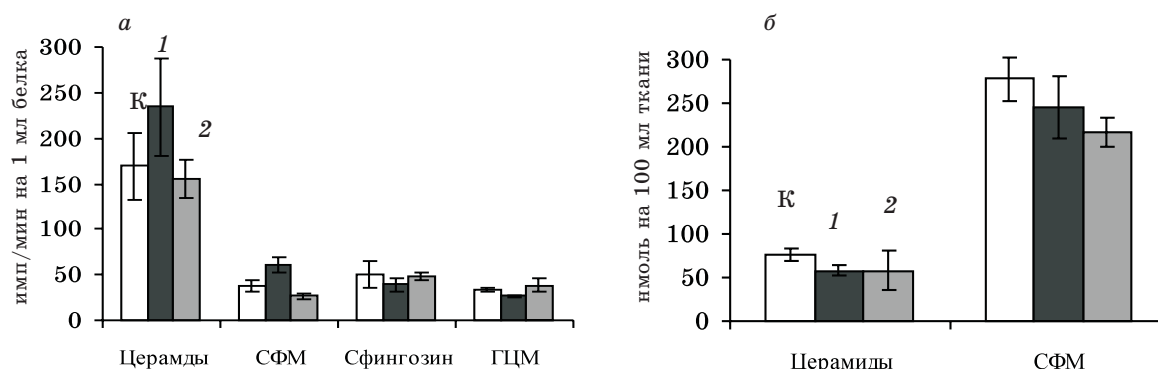
верхности, что приводит к соединению полярных головок фосфолипидов с полярными группами рецепторных протеинов.

Известно, что важным мембранным фосфолипидом является СФМ [14]. Обнаружено, что на экстраклеточной поверхности мембран СФМ и церамиды в ассоциации с холестерином играют ключевую роль в структурно-функциональной организации липидных рафтов, а на цитоплазматической поверхности мембран выполняют функцию как

первичных, так и вторичных мессенджеров в различных сигнальных процессах. Данные литературы, полученные в системе *in vitro* на кортикальных астроцитах, указывают на способность этанола модулировать обмен СФЛ [15].

Нами установлено, что длительное введение этанола приводит к усилению образования СФМ, снижению содержания [¹⁴C]ГЦМ и не влияет на массу церамидов и СФМ в коре головного мозга крыс (рисунок).

Физиологические функции СФЛ во многом обусловлены их вовлечением в организацию мембранных рафтов: СФЛ модулируют свойства рецепторов факторов роста и протеинов экстраклеточного матрикса, служат сайтами связывания для некоторых микроорганизмов и вирусов, а также участвуют в везикулярном транспорте [14]. Известно также, что СФМ обогащены фосфолипиды хроматина, микросом и нуклеарных мембран. Полагают, что СФМ, локализованный вблизи вновь синтезированных РНК, защищает эти соединения от гидролиза РНКазой. Обсуждается также возможная роль СФМ в стабилизации двойной спирали ДНК. Установлено, что этанол вызывает активацию сфингомиелиназ и деградиацию СФМ в астроцитах [15]. Учитывая данные литературы о формировании резистентности мембранных структур клеток к хроническому действию алкоголя [12], нельзя исключить, что наблюдаемое в нашем исследовании усиление синтеза СФМ направлено на сохране-



Влияние этанола (1) и этанола с кверцетином (2) на содержание $[^{14}\text{C}]$ сфинголипидов (а) и массу церамидов и сфингомиелина (СФМ) (б) в коре головного мозга крыс.

* $p < 0,05$; достоверно по сравнению с контролем (К)

ние его постоянной массы в коре головного мозга в условиях усиленной деградации и является проявлением адаптации клеток к действию этанола (рисунок).

Авторы [12] указывают, что хроническое введение этанола, в отличие от его острой экспозиции или экспериментов *in vitro*, влияет не на основную массу липидов, а затрагивает небольшой метаболически активный пул мембранных липидов, локализованный в определенных субклеточных фракциях и вовлеченный в важные мембранные функции. Повышение метаболической активности этих пулов фосфолипидов, по мнению авторов, может играть важную роль в адаптации мембран к токсическому действию этанола. Динамический баланс между внутриклеточным уровнем различных биологически активных СФЛ и реализация ими своих специфических физиологических функций являются важными факторами, определяющими выживание или гибель клетки [14]. Известно, что биологические эффекты церамидов в клетках связывают с проведением сигналов апоптоза, в то время как ГЦМ вовлечены в реализацию пролиферативных стимулов и стимуляцию путей выживания [4]. Полагают, что нарушение соотношения между церамидами и ГЦМ в клетках может быть причиной развития апоптоза, индуцированного этанолом [3]. Обнаруженные нами усиление образования ГЦМ и повышение соотношения церамиды/ГЦМ (контроль – $1,53 \pm 0,29$; этанол – $2,55 \pm 0,36$; $p < 0,05$) в коре головного мозга крыс под действием этанола соответствуют данным литературы и могут быть связаны со стимуляцией сигнальных путей апоптоза.

Введение кверцетина на фоне алкоголизации приводило к сокращению, по сравнению с этанолом, среднего времени латентного периода локомоторной реакции в ходе обучения животных (таблица). Наблюдалась также тенденция к сокращению количества

сочетаний раздражителей до появления первой условной реакции активного избегания (на 34 %) и до достижения критерия условного рефлекса активного избегания (на 40 %), таблица. В тесте-ретенции под действием кверцетина у крыс установлено увеличение по сравнению с этанолом общего количества условных рефлексов активного избегания: этанол – $17,3 \pm 3,5$; этанол+кверцетин – $25,8 \pm 1,0$ ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об улучшении под влиянием кверцетина условно-рефлекторной деятельности алкоголизированных животных и повышении у них устойчивости выработанного стереотипа поведения. Улучшение под действием кверцетина когнитивных функций мозга крыс наблюдалось на фоне предотвращения изменения обмена изучаемых СФЛ в коре мозга (рисунок), что, вероятно, можно расценивать как проявление цитопротекторного эффекта этого флавоноида на фоне действия этанола.

В экспериментах по изучению влияния кверцетина на когнитивные функции мышей с моделированием нейродегенеративного заболевания установлено, что длительное введение этого флавоноида дозозависимо улучшает сохранение полученных навыков в памяти экспериментальных животных [16]. Авторы полагают, что этот эффект флавоноидов связан с ингибированием активности циклооксигеназы и индуцибельной NO-синтазы, вовлеченных в процессы инициации оксидативного стресса, играющего важную роль в повреждении мозга. Кроме того, они считают, что нейропротекторный эффект кверцетина и устранение им когнитивного дефицита у животных с хронической интоксикацией этанолом в большой степени связаны с предотвращением падения уровня восстановленного глутатиона и снижения активности супероксиддисмутазы и каталазы, играющих важную роль в поддержании окислительного гомеостаза клеток [1]. Ус-

тановлено також, що кверцетин способен захищати клетки от повреждения путем модулирования сигнальных путей ERK1/2 и PI3K/Akt, которые считают путями, стимулирующими выживание клеток [1, 16].

Выводы

Хроническое потребление этанола приводит к снижению когнитивных функций крыс. В коре головного мозга наблюдается усиление синтеза сфингомиелина на фоне стабильного содержания этого липида, что можно расценивать как проявление адаптации к токсическому действию алкоголя, в то

время как снижение образования гликозилцерамида и повышение соотношения между вновь синтезированными церамидами и гликозилцерамидом может являться одной из причин гибели нейрональных клеток в условиях интоксикации этанолом. Введение кверцетина на фоне действия этанола предотвращает нарушение обмена изучаемых сфинголипидов в коре мозга крыс и улучшает условно-рефлекторную деятельность животных, что может свидетельствовать о нейропротекторных свойствах этого флавоноида, требующих дальнейшего изучения.

Литература

1. Попова Э.Н., Полянский В.Б., Никольская К.А. и др. Мозг и алкоголь. М.: Наука, 1984. 223 с.
2. Singh A., Naidu P.S., Kulkarni S.K. Reversal of aging and chronic ethanol-induced cognitive dysfunction by quercetin a bioflavonoid. *Free Rad. Res.* 2003; 37, 11: 1245–52.
3. Saito M., Saito M., Cooper T.B., Vadasz C. Ethanol-induced changes in the content of triglycerides, ceramides and glucosylceramides in cultured neurons. *Alcoholism: Clin. and Experim. Research* 2005; 29, 8: 1374–83.
4. Ипатов О.М., Торховская Т.И., Захарова Т.С., Халилов Э.М. Сфинголипиды и клеточная сигнализация: участие в апоптозе и атерогенезе. *Биохимия* 2006; 71, 7: 882–893.
5. Babenko N., Shakhova E. Effects of Chamomilla recutita flavonoids on age-related liver sphingolipid turnover in rats. *Experim. Gerontol.* 2006; 41, 1: 32–39.
6. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высш. шк., 1991. 399 с.
7. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959; 37, 8: 911–917.
8. Кейтс М. Техника липидологии. М.: Мир, 1975. 322 с.
9. March J.B., Weinstein D.B. Simple charring method for determination of lipids. *J. Lipid Res.* 1966; 7, 4: 574–580.
10. Lowry O.N., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randal R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 365–375.
11. Lukoyanov N.V., Brandao F., Cadete-Leite A. et al. Synaptic reorganization in the hippocampal formation of alcohol-fed rats may compensate for functional deficits related to neuronal loss. *Alcohol.* 2000; 20, 2: 139–148.
12. Sun G.Y., Sun A.Y. Ethanol and membrane lipids. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1985; 9, 2: 164–180.
13. Zheng Z., Barkai A.I., Hungund B.L. Effects of ethanol on the incorporation of free fatty acids into cerebral membrane phospholipids. *Neurochem. Int.* 1996; 28, 5–6: 551–555.
14. Blitterswijk W.J., Luit A.H., Veldman R.J. et al. Ceramide: second messenger or modulator of membrane structure and dynamics? *Biochem. J.* 2003; 369, Pt. 2: 199–211.
15. Pascual M., Valles S.L., Renau-Piqueras J., Guerri C. Ceramide pathways modulate ethanol-induced cell death in astrocytes. *J. Neurochem.* 2003; 87, 6: 1535–45.
16. Patil C.S., Singh V.P., Satyanarayan P.S. et al. Protective effect of flavonoids against aging- and lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice. *Pharmacology* 2003; 69: 59–69.

КОРЕКЦІЯ КВЕРЦЕТИНОМ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ОБМІНУ СФІНГОЛІПІДІВ У КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ

Н.О. Бабенко, О.Г. Шахова

Досліджували обмін сфінголіпідів у корі мозку в умовах когнітивної дисфункції та її корекції кверцетином. Установлено посилення під дією етанолу утворення [14C]сфінгом'єліну і зниження рівня [14C]глікозилцераміду. Введення кверцетину запобігає зміні обміну сфінголіпідів і поліпшує умовно-рефлекторну діяльність тварин, що може свідчити про нейропротекторну дію цього флавоноїду.

Ключові слова: когнітивна дисфункція, сфінголіпиди, кверцетин.

CORRECTION OF COGNITIVE DYSFUNCTION AND SPHINGOLIPID METABOLISM IN THE RAT BRAIN CORTEX BY QUERCETIN

N.A. Babenko, E.G. Shakhova

The brain cortex sphingolipid metabolism of rats with cognitive dysfunction and its correction by quercetin have been investigated. Chronic ethanol intake increase [14C]sphingomyeline formation and decline [14C]glycosylceramides level. Quercetin normalizes the sphingolipid metabolism and improves conditional-reflex activity of animals. Data obtained show that consumption of quercetin can reduce the effects of ethanol, indicating that quercetin might display neuronal beneficial effects.

Key words: cognitive dysfunction, quercetin, sphingolipids.

Поступила 05.02.08

ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ВЯЛОГРАНУЛИРУЮЩИХ РАН И ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ДАЛАРГИНА И МИКРОВИБРАЦИИ

Г.И. Губина-Вакулик, Г.Н. Герасимов

*Харьковский национальный медицинский университет
ДКБ, г. Харьков*

Изучали влияние даларгина и микровибрации аппаратом «Витафон» на процессы заживления вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей. Установили, что сочетанное применение этих видов лечения в комплексе с традиционным приводит к стимуляции пролиферации эндотелиоцитов, экспрессии антигена CD34⁺, улучшению кровоснабжения, активизации очищения раны от некротических масс и морфофункциональной активации фибробластов.

Ключевые слова: вялогранулирующие раны, трофические язвы, CD34, грануляционная ткань, фибробласты.

Постоянное внимание к проблеме лечения вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей обусловлено ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД), хронической венозной недостаточностью (ХВН) и атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей (АС НК), являющихся причинами их появления [1–7]. Затраты на лечение вялогранулирующих ран и трофических язв у больных СД исчисляются десятками тысяч долларов [3], поэтому поиск эффективных методов их лечения является актуальной медицинской и социально-экономической проблемой.

Предлагались антибактериальные средства новых поколений, ультразвук, лазер, криовоздействие, гипербарическая оксигенация, озон, NO-терапия, вакуум-терапия и т. д. [1, 8–13]. Казалось, они приводили к надежным и многообещающим результатам в виде сокращения сроков лечения и уменьшения числа рецидивов.

Однако в дальнейшем, наряду с положительными результатами лечения, обнаруживались недостатки технического, биологического и экономического характера. Поскольку предлагавшиеся способы лечения не были универсальными, следовало продолжить разработки с учетом необходимости общеприкладной биологической коррекции как местного, так и общего гомеостаза [4, 13, 14]. Большинство хирургов используют консервативные и физические методы лечения – как самостоятельные, так и в качестве подготовительного этапа к хирургическому лечению вялогранулирующих ран и трофических язв. Такой подход является единственно правильным, он вытекает из внутренней логи-

ки развития представлений об этиологии и патогенезе данного страдания и его лечения на современном этапе.

Основным показателем активности процесса заживления является интенсивность формирования капиллярного русла в местах повреждения [15, 16]. Как правило, заживление протекает быстрее в тканях, лучше васкуляризованных по сравнению с менее васкуляризованными [17, 18].

Авторы [18] в эксперименте доказали, что процесс заживления раны улучшается под влиянием даларгина, и связано это с вазодилатацией и увеличением количества функционирующих кровеносных сосудов в грануляционной ткани. Именно эти два явления (вазодилатация и увеличение числа функционирующих капилляров) обеспечивают усиление кровотока в грануляционной ткани, что дало основание авторам [18] рекомендовать включение даларгина в схемы лечения.

По данным [16], даларгин обладает тремя механизмами действия на микроциркуляторном уровне. Первый заключается в увеличении сосудистой проницаемости. Второй – в активизации лимфотока, осуществляемой тремя путями: 1) в результате прямого действия препарата на сократительный аппарат лимфатических микрососудов с увеличением частоты сокращения их стенки и клапанов; 2) вследствие повышения сосудистой проницаемости увеличивается объем интерстициальной жидкости и, как результат этого процесса, усиливаются лимфообразование и лимфоотток; 3) усиление моторики кишечника, вызванное даларгином, способствует механическому выталкиванию

лимфы из спланхической области. Третий механизм заключается в активизации диапедеза лейкоцитов, способствующей активизации их фагоцитарной функции во внесосудистом пространстве, что чрезвычайно важно для лечения воспалительных заболеваний различной этиологии и ускорения репаративных процессов в тканях. Совокупность эффектов даларгина позволяет использовать его в комплексном лечении вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей любой этиологии.

Еще одним перспективным физическим способом воздействия на процессы заживления в вялогранулирующих ранах и трофических язвах является использование виброакустических портативных аппаратов нового поколения, стимулирующих лимфодинамику и восстанавливающих нормальные ритмы внутриклеточной регенерации и тканевой пролиферации [19, 20]. В связи с особенностями крово- и лимфообращения в тканях под действием микровибрации происходит активация сократительной способности мышечных волокон, входящих в состав сосудов, что усиливает приток крови и ускоряет выведение различных веществ из зоны поражения [19]. Широкое распространение получили портативные виброакустические аппараты серии «Витафон», «Витафон-2», «Витафон-Т», «Витафон-ИК», производства ООО «Витафон» (г. Санкт-Петербург), зарегистрированные в Украине и рекомендованные к применению МЗО Украины (регистр. свид. № 1626/2003).

Гомеостатический характер вызываемых сдвигов в организме, отсутствие раздражения клеток и 100%-ная токсикоманическая безопасность, простота и удобство в использовании определяют широкий спектр показаний к применению виброакустических портативных аппаратов [19, 20].

Отличие от известных физиотерапевтических процедур, использование аппаратов «Витафон» способствует восстановлению естественной микровибрации организма в целом и в пораженном органе в частности. Уже 20-секундное воздействие на ткани организма нелинейных акустических волн приводит к существенному улучшению кровотока [увеличение тканевого напряжения кислорода (pO_2) в тканях на 30–40 %]. Одновременно происходит резкое снижение тканевого напряжения pO_2 , что свидетельствует об отсутствии продуктов окисления и сохранении запасов свободной внутриклеточной АТФ. Характерной чертой такого воздействия является скачкообразный переход системы в новое состояние с увеличением ее функциональной активности. Причем последующее воз-

действие дольше 3 мин не меняет достигнутого состояния организма, что свидетельствует о его нормализации [21, 22].

Наличие потока свободной внешней энергии в виде виброакустического воздействия оказывает стимулирующее и нормализующее влияние на энергообмен, крово- и лимфоток, метаболизм, окислительно-восстановительные процессы, мембранный перенос, выработку регуляторных пептидов, способствует нормализации тонуса вегетативной нервной системы, повышению эластичности сосудов и в целом адаптационных способностей организма [23].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что назначение даларгина и применение микровибрационного комплексного лечения вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей является патогенетически обоснованным в силу их влияния на процессы микроциркуляции, лимфодинамику и клеточно-матриксное взаимодействие, что должно способствовать активизации репаративных процессов, а значит и сокращению сроков лечения.

Целью работы было изучение особенностей заживления вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей по данным гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов ран с использованием моноклональных антител (МКА) к CD34-антигену при их комплексном лечении даларгином и «Витафоном».

Материал и методы. Обследовано 90 пациентов с вялогранулирующими ранами и трофическими язвами нижних конечностей, из них 35 с ХВН, 21 с АС НК, 34 с СД. Возраст пациентов был от 40 до 80 лет, средний возраст – (65,2±1,3) года. Женщины составили 2/3 от общего числа больных.

Критерии включения в исследование:

1) варикозная болезнь или посттромбофлебическая, осложненные ХВН, с трофическими язвами (III степень ХВН по В.С. Савельеву с соавт., 2001, или 6-й класс по СЕАР) при сохранении проходимости глубоких вен голени (35 больных);

2) клинически выраженная хроническая ишемия нижних конечностей в стадии деструктивных язвенных изменений на фоне атеросклероза без СД (III–IV стадия по R. Fontain–Покровскому), 21 больной;

3) поверхностная язва без признаков воспаления окружающих тканей или глубокая язва без вовлечения костей (01–02 – по F.W. Wagner) при нейроишемической или ишемической форме диабетической стопы (по Нидерландской классификации 1991 г.) у больных СД в сочетании с атеросклерозом (34 больных);

- 4) отсутствие атипичного перерождения язвы;
- 5) компенсированное состояние центральной гемодинамики;
- 6) отсутствие системных заболеваний соединительной ткани и крови;
- 7) отсутствие эффекта от проводимой до поступления в стационар консервативной терапии в течение 8 недель и более;
- 8) отсутствие лекарственной полиаллергии;
- 9) отсутствие дерматита или экземы в области вялогранулирующих ран и трофических язв;
- 10) невозможность проведения радикальных реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств в связи с противопоказаниями, преклонным возрастом или категорическим отказом больных, в том числе и по социально-экономическим причинам.

Нами была предпринята попытка на фоне стандартных схем лечения вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей применить симуляцию микроциркуляторных и регенераторных процессов как системно введением синтетического аналога лейцин-энкефалина даларгина, так и местно – микровибрацией, воздействуя виброакустическим аппаратом «Витафон».

В зависимости от примененного способа лечения больные были разделены на 4 группы: 1-я (контрольная) – 20 чел. [(22,2±2,8) %], которой лечение проводилось традиционными методами с учетом этиологии трофических язв; 2-я – 23 чел. [(25,6±2,5) %], которым на фоне традиционного лечения назначали даларгин; 3-я – 24 чел. [(26,6±2,8) %] – традиционное лечение и виброакустическое воздействие аппаратом «Витафон»; 4-я – 23 чел. [(25,6±2,8) %] от общего числа больных] – традиционное лечение + даларгин + «Витафон». Даларгин вводили медленно внутривенно в дозе 1 мг в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида со второго дня пребывания больного в стационаре в течение 7–10–14 дней (в зависимости от наблюдаемого клинического эффекта). Виброакустическое воздействие осуществляли портативным аппаратом «Витафон» (Россия) на две зоны одновременно: первый вибротон устанавливали на расстоянии 2 см от края вялогранулирующих ран или трофических язв, второй – над близлежащим к ране крупным кровеносным сосудом, ведущим к пораженной области. Длительность процедуры составляла 3 мин каждые полчаса в течение 2 часов, ежедневно, суммарное время воздействия 15 мин. Частота звука от 30–60 до 9000–18000 Гц, с автоматическим пе-

реключением частотных диапазонов в режиме 1 амплитуда микровибраций 5 мк. Курс лечения 7–10 дней [24].

Основные принципы местной обработки вялогранулирующих ран и трофических язв: удаление некротических тканей и участков гиперкератоза, обработка раневой поверхности антисептическими растворами, не обладающими цитотоксическим действием на грануляционную ткань (исключался раствор перекиси водорода). Применяли 1, 0,5 и 0,25% -ные растворы диоксида или 0,05% -ный раствор хлоргексидина. При наличии признаков инфицирования раны дополнительно назначали антибиотики широкого спектра действия (фторхинолоны II, III, IV поколений).

Гистологическому исследованию подвергали края язвы и вялогранулирующих ран, характер которых во многом определяет активность заживления. Брали два участка краев язв (из разных мест) до начала лечения и затем с интервалом 2 недели на фоне лечения до момента перехода раневого процесса в III фазу. Если же III фаза по данным гистологического исследования определялась во второй биопсии, то третья биопсия не проводилась. Кусочки фиксировали в 10% -ном нейтральном формалине (рН определяли лакмусовой бумагой). Парафиновые срезы толщиной 46 мкм окрашивали гематоксилином, эозином и пикрофуксином по ван Гизон (эти методики дают требуемую картину дистрофических или регенераторных процессов). Кроме того, для уточнения механизма действия на репаративные процессы выбранных способов лечения использовали иммуногистохимический метод определения CD34⁺ в биоптате раны с помощью МКА к CD34. Использование маркера эндотелиальных клеток МКА CD34 с антителами к антигену, являющемуся трансмембранным гликопротеидом эндотелиоцитов, а также миелоидных и лимфоидных клонов лейкозных клеток предусмотрено рекомендациями производителя для идентификации сосудистых опухолей и антигенной характеристики лейкозов. Нами предпринята попытка получить информацию об экспрессии данного антигена в пролиферирующих сосудах грануляционной ткани. Аналогов нашей работе в доступной нам литературе нет.

В биоптате изучали относительные объемы грануляционной ткани и некротических масс, подсчитывали количество сосудов грануляционной ткани в поле зрения микроскопа при увеличении 400, с характеристикой формы, размеров и степени гетерохромности эндотелиоцитов. Качество кровоснабжения грануляционной ткани оценивали по уровню морфофункциональной активности фиб-

робластов путем определения средней площади ядер фибробластов.

Для микроскопического исследования взяли 55 биоптатов с краев вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей у 6 больных из каждой группы по 8 каждой из нозологических форм (ХВН, СД и хроническая ишемия нижних конечностей).

Результаты и их обсуждение. В биоптатах, взятых в первые дни после госпитализации, обнаруживаются гнойно-фибринозные массы с разного размера «островками» грануляционной ткани, имеющей признаки деструкции: эндотелий сосудов, погибающий или уже погибший, десквамированный, очень часто отмечается наличие фибриновых тромбов в этих сосудах, их стенка утолщена, гомогенна. При постановке иммуногистохимической реакции с МКА к CD34⁺ обнаруживаются иммунные клетки овально-прогнутаой формы с экспрессией эндотелина. При длительном существовании трофических язв в микропрепарате можно обнаружить также погибающие коллагеновые волокна.

Через 2 недели традиционного лечения в контрольной (1-й) группе отмечено незначительное уменьшение площади дефекта вялогранулирующих ран и трофических язв (на 10–25 % относительно площади дефекта до лечения). В биоптатах обнаружено увеличение относительного объема грануляционной ткани, уменьшение объема некротических масс. Встречается молодая грануляционная ткань и с признаками деструкции, что может быть связано с недостаточной васкуляризацией грануляционной ткани, особенно у больных СД. Количество сосудов грануляционной ткани в поле зрения микроскопии при увеличении колеблется в пределах 9–13 экз. Ядра эндотелиоцитов вытянутой формы, небольшого размера, средней и высокой степени гетерохромности.

Использование маркера эндотелиальных клеток МКА CD34 к антигену эндотелиоцитов показало, что в контрольной группе экспрессия антигена CD34⁺ мало выражена, то есть клеток, экспрессирующих CD34-антиген, немного. В отличие от биоптатов до лечения экспрессия CD34-антигена в эндотелиоцитах на фоне лечения приобретала точечный характер. В литературе описания данного феномена мы не встречали. Можно предположить, что такое изменение экспрессии эндотелина отражает морфофункциональную активацию эндотелиоцита.

Средняя площадь ядер фибробластов составляет $(182,0 \pm 5,3)$ мкм².

Через 2 недели применения традиционной терапии и виброакустического воздействия (3-я группа) площадь дефекта значи-

тельно уменьшалась (на 30–40 % относительно его площади до лечения). В биоптатах доминировала молодая грануляционная ткань с большим количеством тонкостенных сосудов и активных крупноядерных фибробластов. Количество кровеносных сосудов грануляционной ткани колебалось в пределах 18–23 экз. Отмечалась гиперплазия эндотелиоцитов, их ядра были крупными, светлыми, овально-вытянутой формы. Обращает на себя внимание существенное увеличение экспрессии антигена CD34. Средняя площадь ядер фибробластов на фоне лечения «Витафоном» больше, чем в группе традиционной терапии, – $(235,1 \pm 7,6)$ мкм². В большинстве случаев зрелого, функсинположительного коллагена нет. Также нет признаков гибели грануляционной ткани, утолщения и гиалиноза стенок сосудов, их тромбоза. Однако необходимо отметить, что у мужчины 45 лет с шестимесячным анамнезом трофической язвы атеросклеротического генеза в биоптате уже имеются зрелые волокна интерстициального коллагена, окрашивающиеся фуксином.

Таким образом, использование вибромассажа в дополнение к традиционному лечению трофических язв стимулировало пролиферацию капилляров грануляционной ткани, миграцию фибробластов, усиливало их морфофункциональную активность, что не только ускоряло новообразование грануляционной ткани, но и предотвращало ее вторичную альтерацию.

При использовании даларгина в дополнение к традиционному лечению (2-я группа) за 2 недели площадь дефекта также уменьшилась, причем в большей степени, чем в контрольной группе, но в меньшей степени, чем в 3-й группе, с использованием вибромассажа (на 5–15 % относительно площади до лечения). В биоптатах обнаружена большей частью молодая грануляционная ткань с более многочисленными, чем в предыдущих группах, лейкоцитарными инфильтратами, преимущественно макрофагальными. Обращает на себя внимание наличие эозинофильных полинуклеаров в инфильтрате грануляционной ткани в данной группе больных. Интересным, незапланированным эффектом использования иммунохимической реакции с пероксидазной визуализацией является обнаружение окрашивания в коричневый цвет цитоплазмы тканевых базофилов, количество которых также существенно увеличено во 2-й группе (с использованием даларгина). Количество сосудов грануляционной ткани – 11–17 экз., ядра эндотелиоцитов диффузно гетерохромные. Повышения экспрессии антигена CD34⁺

в сосудах не отмечено. В грануляционной ткани в данной группе было особенно много фибробластов, их ядра имели еще большую площадь сечения, чем в предыдущих группах: $(256,5 \pm 4,9)$ мкм². Признаков вторичной альтерации грануляционной ткани также не обнаружено. Только в одном случае четырехмесячной трофической язвы диабетического генеза в биоптате, кроме грануляционной ткани, отмечены и фибриновые массы, однако с макрофагальной инфильтрацией.

Изучение особенностей заживления вялогранулирующих ран и трофических язв в этой группе больных показало, что благодаря даларгину, вероятно, происходит стимуляция активности воспалительного процесса (путем воздействия на рецепторы тканевых базофилов к эндорфину) с увеличением миграции лейкоцитов через стенки капилляров, что служит прежде всего утилизации некротических масс. Отсутствие существенной пролиферации капилляров обеспечивает относительный дефицит кислорода, что, как известно, стимулирует синтез коллагена фибробластами. Особенностью заживления раны при данном способе лечения может быть не только ускорение процесса, но и чрезмерная коллагенизация рубца.

Совместное использование вибромассажа и даларгина в дополнение к традиционному лечению в течение 7–10–12 дней в большинстве случаев обусловило очень сильный эффект (уменьшение площади дефекта приблизительно на 50 % относительно площади до лечения, $p < 0,001$).

В биоптате этой группы обнаружена преимущественно зрелая грануляционная ткань или регенерировавшая дерма, что является проявлением реституции. Количество сосудов в грануляционной ткани особенно велико (20–22 экз.). Эндотелиоциты гиперплазированы, имеют крупное, светлое ядро, экспрессия CD34⁺ существенна. Количество

фибробластов в грануляционной ткани умеренное, но увеличенные размеры их ядер $[(260,7 \pm 6,2)$ мкм²] свидетельствуют о высокой морфофункциональной активности. Лейкоцитарная инфильтрация грануляционной ткани через 2 недели уже мало выражена, однако в большом количестве присутствуют тканевые базофилы, находящиеся в «спокойном» состоянии. В биоптатах с эпидермисом имела место стимуляция пролиферации эпителиоцитов. В отдельных случаях (у больных СД с гипотензией) отмечалась гораздо менее выраженная степень уменьшения площади дефекта, а при микроскопическом исследовании – отсутствие нейтрофильной инфильтрации созревающей грануляционной ткани.

Выводы

1. Сочетанное (даларгин + вибромассаж) дополнение к традиционному лечению вялогранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей любой этиологии давало максимальный эффект. Происходило максимально выраженное уменьшение площади дефекта. Микроскопически обнаружена стимуляция пролиферации эндотелиоцитов, экспрессии антигена CD34 с улучшением кровоснабжения и активизация воспалительного процесса с ускоренным очищением раны от некротических масс, с морфофункциональной активацией фибробластов. В данной группе больных наблюдали не только ускорение заживления раны, но и более качественную, полную регенерацию.

2. Эффективность сочетанного применения даларгина и микровибрации основана на улучшении не только сосудистой, но и нервной трофики, усилении фагоцитоза, возможно, и секреции активированными макрофагами цитокинов, усиливающих рост фибробластов и сосудов, а может, и на прямом действии их на пролиферацию фибробластов.

Литература

1. Васюков В.Я., Проценко Н.В. Трофические язвы стопы и голени. М.: Медицина, 1993. 160 с.
2. Балаболкин М.И. Диабетология. М., 2000. 400 с.
3. Мыскина Н.А., Токмакова А.Ю., Анциферова М.Б. Процесс репарации трофических язв у больных сахарным диабетом. Проблемы эндокринологии. 2004; 50, 2: 34–38.
4. Гавриленко А.В., Вахратьян П.Е. Рецидивы варикозного расширения вен нижних конечностей. Хирургия 2005; 2: 65–69.
5. Розенкова Т.В., Красовский В.В., Балацкий О.А., Юдакова Ю.Н. Артериализация кровотока голени и стопы при окклюзии подколенно-берцового сегмента у больных сахарным диабетом при критической ишемии нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия 2006; 12, 1: 119–122.
6. Cengiz Y. Small tissue bites and wound strength. Arch. Surg. 2001; 136, 3: 272–275.
7. Sumpio B. Diabetes and vascular surgery. Bringing basic science into clinical practice. 2005: 37.
8. Альбицкий А.В., Богачев В.Ю., Калинин Е.В. Лечение трофических язв венозной этиологии с точки зрения доказательной медицины. Ангиология и сосудистая хирургия 2006; 12, 2: 137–145.
9. Стойко Ю.М., Ермаков Н.А. Клинические и фармакологические аспекты хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия 2004; 10, 4: 63–67.

10. *Bosanquet N.* Cost of venous ulcers: From maintenance therapy to investment programmes. *Phlebology* 1992; Suppl. 1: 44–46.
11. *Велигоцький М.М., Сероштанов О.І., Спіридонов М.І. та ін.* Застосування квантової гемотерапії у комплексі лікування хворих похилого віку з гнійно-запальними захворюваннями. *Клін. хірургія* 1997; 1: 9–11.
12. *Велигоцький Н.Н., Сероштанов О.И., Мади Х.М., Булгаков И.Е.* Постоянная вакуум-экстракция как метод лечения трофической язвы венозной этиологии. *Клін. хірургія* 2003; 11: 42.
13. *Гавриленко А.В., Скрылев С.И.* Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей. М., 2005: 12–14.
14. *Жаров В.П., Меняев Ю.А., Кабисов Р.К. и др.* Разработка и применение низкочастотного ультразвука и его комбинации с лазером в хирургии и терапии. *Биомед. радиоэлектроника* 2000; 4: 3–7.
15. *Хлыстов В.В., Усынин А.Ф., Павленко В.С. и др.* Ультраструктура кардиомиоцитов периинфарктной зоны при лечении экспериментального инфаркта миокарда у крыс даларгином. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1988; 3: 362–364.
16. *Хугаева В.К.* Влияние даларгина на микрогемо- и микролимфостимуляцию. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1988; 3: 300–302.
17. *Титов М.И., Виноградов В.А., Беспалова Ж.Д.* Даларгин-пептидный препарат с цитопротективным действием. *ВКНЦ МАН СССР* 1985; 2: 72–76.
18. *Медведев О.С., Хулуп Г.Я., Спевак С.Е. и др.* Кровоток в тканях кожной раны и системная гемодинамика под влиянием коллаген-даларгинового комплекса. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1987; 12: 651–654.
19. *Васильев А.Э., Ковеленов А.Ю., Ковлен Д.В. и др.* Ресурсы организма – иммунитет, здоровье, долголетие. СПб.: Вита Нова, 2004. 401 с.
20. *Корепанов А.Л.* Портативные медицинские аппараты в домашней физиотерапии. *Doctor* 2002; 6: 93.
21. *Креймер А.Я.* Вибрация как лечебный фактор. Сб. научн. тр. Томск. мед. ин-та. Томск, 1985: 3–4.
22. *Кулик Н.М., Захарьян А.Л., Шимкус Ю.Э.* Физиотерапия трофических язв нижних конечностей у больных артериовенозной недостаточностью. *Вестн. физиотерапии и курортологии* 2006; 12: 84–86.
23. *Кушнир А.Е.* Теоретические основы метода биорезонансной стимуляции. *Вестн. физиотерапии и курортологии* 1999; 3: 6–23.
24. Пат. України 19384/ № 200606606. Спосіб лікування ран, які тривало не загоюються, і трофічних виразок. Г.М. Герасимов. Опубл. 15.12.2006. *Бюл.* № 12.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОЄННЯ РАН, ЩО ТРИВАЛО НЕ ЗАГОЮЮТЬСЯ, І ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК НИЖНІХ КІНЦІВОК ПІД ВПЛИВОМ ДАЛАРГІНУ ТА МІКРОВІБРАЦІЇ

Г.І. Губіна-Вакулик, Г.М. Герасимов

Вивчали вплив даларгіну та мікровібрації апаратом «Вітафон» на процес загоєння ран, що тривало не загоюються, і трофічних виразок нижніх кінцівок. Встановили, що сукупне використання цих видів лікування в комплексі з традиційним призводить до стимулювання проліферації ендотеліоцитів, експресії антигену CD34⁺, поліпшенню кровопостачання, активації очищення ран від некротичних мас і морфофункціональної активації фібробластів.

Ключові слова: рани, що тривало не загоюються, трофічні виразки, CD34, грануляційна тканина, фібробласти.

PECULIARITIES OF HEALING LANGUIDLY GRANULATING WOUNDS AND TROPHIC ULCERS UNDER INFLUENCE OF DALARGIN AND MICROVIBRATIONS

G.I. Gubina-Vakulik, G.N. Gerasimov

The influence of dalargin and microvibrations by device «Vitafon» on processes of healing of languidly granulating wounds and trophic ulcers of the lower extremities is studied. It is established, that combined application of these kinds of treatment in a complex with traditional leads to stimulation of endothelial cells proliferation, expression of antigen CD34, improvement of blood supply, activation of clarification of a wound from necrotic masses and morphofunctional activation of fibroblasts.

Key words: languidly granulating wounds, trophic ulcers, CD34, granulating tissue, fibroblasts.

Поступила 25.02.08

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС-САМЦОВ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИДА И ГОНАДОТРОПИНА ХОРИОНИЧЕСКОГО

*Е.М. Коренева, А.Н. Демченко, Л.А. Сиротенко,
В.А. Бондаренко, Н.М. Бречка*

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

Изучено влияние неонатальной дисгонадотропинизации, которую проводили на 3-й–5-й день жизни путем экзогенного введения хориогонина либо пиридоксина гидрохлорида, на состояние органов репродуктивной системы и показатели семенной жидкости у взрослых самцов крыс популяции Вистар. Установлено, что изменение уровня гонадотропинов в неонатальном периоде приводит к нарушению полового развития и репродуктивной функции у взрослых особей. Теофиллин, введенный с целью коррекции нарушения полового статуса, более эффективен в случае нарушения сексуального здоровья, вызванного эндогенной дисгонадотропинизацией.

Ключевые слова: гипогонадизм, дисгонадотропинизация, неонатальный период, органы мужской половой системы, нарушения полового развития.

Воздействие различных факторов, приводящих к нарушению гормонального гомеостаза не только в пренатальном, но и в неонатальном периоде жизни, может вызвать нарушение полового созревания [1], а в дальнейшем и формирование патоспермий [2]. Так, в эксперименте было показано, что назначение в неонатальном периоде самцам крыс хорионического гонадотропина вызывает задержку соматополового развития [3], а у взрослых животных приводит к нарушению сексуальной функции [4]. Кроме того, неонатальная дисгонадотропинизация, вызванная пиридоксина гидрохлоридом (витамином В₆), который является стимулятором продукции эндогенных гонадотропинов [5], нарушает программу пубертатогенеза у экспериментальных животных [6]. Однако, приводит ли гипергонадотропинизация в неонатальном периоде к нарушениям репродуктивной функции у взрослых самцов крыс, неизвестно.

Клиническими наблюдениями установлено, что неадекватное применение хорионического гонадотропина при лечении патологии полового созревания может в последующем привести к изменению оплодотворяющей способности организма.

Учитывая то, что теофиллин является ингибитором фосфодиэстеразы, в результате чего усиливается действие эндогенных гонадотропинов при терапии недостаточности соматополового развития у мальчиков и под-

ростков [7, 8], а также данные о том, что этот препарат стимулирует подвижность сперматозоидов [9], целесообразно изучить влияние теофиллина на состояние репродуктивной системы у животных, которым в неонатальном возрасте вводили препараты, способные изменить функционирование репродуктивной системы.

Известно, что витамин В₆, который является активатором рецепторов дофамина, вызывает изменение соотношения между гонадотропинами – дисгонадотропинизацию. Ранее нами было показано, что неонатальное введение витамина В₆ нарушает программу полового созревания, и на основании этого разработана модель мужского гипогонадизма [6]. Учитывая тот факт, что эндокринная патология, вызванная отсроченными во времени причинами, привлекает все большее внимание медицинской науки, было интересно изучить, каким образом неонатально детерминированное нарушение полового созревания влияет на формирование параметров (посредством введения хорионического гонадотропина или витамина В₆), которые обеспечивают репродуктивную функцию, и компенсирует или нет эти нарушения изменение активности фосфодиэстеразы как основного механизма реализации действия гонадотропинов.

С учетом изложенного целью исследования стало изучение влияния неонатальной дисгонадотропинизации, вызванной введе-

нием хорионического гонадотропина или витамина В₆, на состояние органов репродуктивной системы и показатели семенной жидкости у взрослых крыс и возможность коррекции обнаруженных изменений теофиллином.

Материал и методы. В эксперименте были использованы новорожденные крысы-самцы популяции Вистар, которым на 3-й–5-й день после рождения вводили один раз в сутки хорионический гонадотропин в дозе 20 ЕД на 100 г массы тела или витамин В₆ в дозе 1 мг на 100 г массы тела в объеме 0,2 мл (первая серия). После достижения половой зрелости (121-й день жизни) животных декапитировали, извлекали андрогенреагирующие органы и определяли массу вентральной доли предстательной железы (ВПЖ), семенных пузырьков, семенников и придатков яичек, массу и длину полового члена. Кроме того, изучали количество, подвижность и морфологию сперматозоидов, взятых из хвостовой части придатков яичек, а также содержание фруктозы в ткани семенных пузырьков [10].

Во второй серии эксперимента крысам, которым в неонатальном возрасте вводили витамин В₆ либо хорионический гонадотропин, с 90-го по 120-й день давали теофиллин в дозе 1 мг на 100 г массы тела. На 121-й день животных декапитировали и исследовали те же показатели, что и в первой серии эксперимента.

Контрольную группу составили крысы, которые получали 0,2 мл изотонического раствора NaCl с 3-го по 5-й день постнатальной жизни. Условия содержания всех животных были одинаковыми.

Эксперименты выполнены в соответствии с положениями Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986).

Полученные данные обработали статистически с использованием t-критерия Стьюдента [11].

Результаты и их обсуждение. Результаты влияния дисгонадотропинизации, вызванной введением витамина В₆ в неонатальный период жизни самцов крыс, на состояние органов репродуктивной системы приведены в табл. 1–3.

Как видно из представленных данных, в развитии репродуктивной системы подопытных крыс происходят существенные изменения по сравнению с контрольными животными. Так, применение витамина В₆ с 3-го по 5-й день жизни изменяло функциональное состояние репродуктивной системы половозрелых крыс-самцов, не влияя на соматическое развитие, интегративным коррелятом которого является масса тела. Снижение массы семенников сопровождалось уменьшением массы ВПЖ и придатков яичек. Масса полового члена не изменялась, тогда как его внутренний размер был на 15 % меньше, чем у контрольных животных. Масса придатков яичек была в четыре раза ниже контрольной. При этом наблюдалось достоверное трехкратное снижение количества и процента активно подвижных сперматозоидов ($p < 0,001$). Число патологических форм и процент слабоподвижных спермиев оставались такими же, как и у животных, которые не получали препарат в неонатальном возрасте (табл. 2).

Таблица 1. Абсолютная масса андрогенреагирующих органов и длина полового члена у крыс в возрасте 121 день, которым в неонатальном периоде вводили витамин В₆ ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Показатель	Группы животных		
	контроль (n=5)	В ₆ (n=6)	В ₆ +теофиллин (n=10)
Масса			
тела, г	158,00±4,29	157,67±3,55 $p_{1,2} > 0,1$	164,00±5,41 $p_{1,3} > 0,1; p_{2,3} < 0,01$
ВПЖ, мг	204,20±10,09	136,33±6,91 $p_{1,2} < 0,001$	243,70±22,62 $p_{1,3} > 0,1; p_{2,3} < 0,001$
семенных пузырьков, мг	538,80±96,35	463,33±17,73 $p_{1,2} > 0,1$	553,00±65,58 $p_{1,3} > 0,1; p_{2,3} > 0,1$
полового члена, мг	200,60±4,94	199,33±6,03 $p_{1,2} > 0,1$	219,60±6,82 $p_{1,3} > 0,1; p_{2,3} > 0,1$
Длина полового члена, мм			
внутренний размер	13,20±0,64	11,17±0,35 $p_{1,2} < 0,02$	12,40±0,43 $p_{1,3} > 0,1; p_{2,3} < 0,05$
наружный размер	10,60±0,43	9,83±0,53 $p_{1,2} > 0,1$	9,70±0,43 $p_{1,3} > 0,1; p_{2,3} > 0,1$

Таблица 2. Влияние введения витамина В₆ и хорионического гонадотропина (ХГ) в неонатальный период на массу половых желез и их сперматогенную функцию у половозрелых крыс, получавших и не получавших теофиллин (M±m)

Показатель	Группы животных				
	контроль (n=5)	В ₆ (n=6)	В ₆ + теофиллин (n=10)	ХГ (n=7)	ХГ + теофиллин (n=5)
Масса, мг/100 г					
семенников	2540,70±139,48	743,53±7,07 p _{1,2} <0,001	1681,67±60,83 p _{1,3} <0,001; p _{2,3} <0,001	771,70±2,16 p _{1,4} <0,001	1384,40±84,76 p _{1,5} <0,001; p _{4,5} <0,001
эпидидимиса	846,00±25,75	228,78±4,85 p _{1,2} <0,001	834,30±67,10 p _{1,3} >0,1; p _{2,3} <0,001	216,37±0,80 p _{1,4} <0,001	237,10±51,82 p _{1,5} >0,1; p _{4,5} >0,05
Количество сперматозоидов, млн/мл	33,60±5,26	10,50±0,89 p _{1,2} <0,001	38,70±5,68 p _{1,3} >0,1; p _{2,3} <0,001	13,28±1,51 p _{1,4} <0,02	7,60±0,85 p _{1,5} <0,001; p _{4,5} <0,022
Подвижность, %					
активно подвижные	19,80±5,36	0,57±0,35 p _{1,2} <0,001	10,10±1,73 p _{1,3} <0,001; p _{2,3} <0,001	0 p _{1,4} <0,001	0,80±0,43 p _{1,5} <0,001; p _{4,5} <0,001
подвижные	9,80±3,00	0,66±0,35 p _{1,2} >0,1	8,80±1,62 p _{1,3} >0,1; p _{2,3} <0,001	2,86±1,07 p _{1,4} <0,001	6,60±1,50 p _{1,5} <0,05; p _{4,5} <0,005
слабоподвижные	9,60±3,00	8,83±0,53 p _{1,2} >0,1	11,10±1,30 p _{1,3} >0,1; p _{2,3} <0,001	7,56±0,63 p _{1,4} >0,05	7,30±1,07 p _{1,5} >0,1; p _{4,5} >0,1
Патологические формы, %	19,80±1,5	23,34±3,43 p _{1,2} >0,1	21,40±0,76 p _{1,3} >0,1; p _{2,3} >0,1	27,28±1,51 p _{1,4} <0,001	35,60±1,72 p _{1,5} <0,01; p _{4,5} <0,05

Таблица 3. Влияние теофиллина на функциональную активность семенных пузырьков у крыс-самцов, которым в неонатальном периоде вводили витамин В₆ и хорионический гонадотропин (ХГ) ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Показатель	Группы животных		
	контроль (n=5)	В ₆ (n=6)	В ₆ + теофиллин (n=10)
Масса семенных пузырьков, мг	538,80±96,35	463,33±17,73 p _{1,3} >0,1	553,00±96,35 p _{1,3} <0,001
Фруктоза, ммоль/л	0,144±0,020	0,078±0,006 p _{1,3} >0,1; p _{2,3} >0,1	0,081±0,011 p _{1,3} <0,001; p _{2,3} >0,1
Масса семенных пузырьков, мг	538,80±96,35	412,43±2,27 p _{1,3} >0,1	337,40±119,60 p _{1,3} >0,1; p _{2,3} >0,1
Фруктоза, ммоль/л	0,144±0,020	0,071±0,011 p _{1,3} <0,01	0,074±0,011 p _{1,3} <0,01; p _{2,3} >0,1

Нарушение полового развития в группе животных, которым вводили с 3-го по 5-й день после рождения витамин В₆, возможно, было вызвано снижением андрогенизации организма животных, что подтверждается тем фактом, что концентрация фруктозы в семен-

ных пузырьках (масса которых не изменялась) была вдвое ниже, чем у контрольных самцов (p_{1,2}<0,001), табл. 3.

Введение теофиллина крысам-самцам, которые в неонатальный период получали витамин В₆ и имели патологические измене-

ния в развитии и функциональном состоянии органов репродуктивной системы, приводило к позитивным изменениям.

Применение теофиллина с 90-го по 120-й день жизни у этих животных нормализовало массу андрогензависимых органов – ВПЖ и придатков яичек ($p_{1,3} > 0,1$), повышало по сравнению с животными, которым не вводили теофиллин, массу семенников и внутренний размер полового члена ($p_{2,3} < 0,001$). Однако в сравнении с контролем эти показатели были существенно ниже (см. табл. 1).

При изучении параметров семенной жидкости, извлеченной из придатков яичек, установлено, что под влиянием теофиллина нормализуется количество сперматозоидов. Количество подвижных спермиев после введения теофиллина намного выше, чем у животных, которым с 3-го по 5-й день жизни вводили витамин B_6 и которые не получали теофиллин, но все-таки вдвое ниже, чем у контрольных животных (табл. 2).

Несмотря на то, что выявлен положительный эффект относительно весовых коэффициентов и спермограммы, теофиллин не оказывал влияния на содержание фруктозы в семенных пузырьках, то есть он не устранял гипофункцию семенников, вызванную неонатальным введением пиридоксина гидрохлорида.

Во второй серии экспериментов изучали последствия дисгонадотропинизации, которую вызывали введением хорионического гонадотропина в неонатальный период жизни. При достижении половой зрелости у этих крыс-самцов было обнаружено достоверное

снижение массы семенников и их придатков (табл. 2), в то же время уменьшение массы ВПЖ и семенных пузырьков было статистически не достоверным. Интересным представляется тот факт, что масса ПЧ и его длина увеличивались (табл. 4).

При изучении спермограммы крыс, которым в период с 3-го по 5-й день жизни вводили хорионический гонадотропин, обнаружено, что количество сперматозоидов при достижении животными половозрелости почти вдвое ниже, чем у контрольных животных. Под влиянием неонатального введения хорионического гонадотропина наблюдалось уменьшение подвижности спермиев, а также изменение качественных характеристик спермограммы. Так, хорионический гонадотропин, который вводили с 3-го по 5-й день жизни, вызывал увеличение количества патологических форм сперматозоидов (табл. 2).

Несмотря на то, что масса семенных пузырьков достоверно не уменьшалась, концентрация фруктозы у животных, которые получали хорионический гонадотропин, снижалась (табл. 3, $p < 0,001$).

Изложенное позволяет сделать предположение о неоднозначных механизмах формирования спермопатий, обусловленных введением витамина B_6 и хорионического гонадотропина в неонатальном периоде крыс-самцам. Очевидно, при применении витамина B_6 тормозится способность дофамина активизировать аденилатциклазу, а при обработке хорионического гонадотропина нарушается реализация действия гонадотропинов. Возможно, ингибирование фосфо-

Таблица 4. Абсолютная масса андрогенреагирующих органов и длина полового члена у крыс, которым в неонатальном возрасте вводили хорионический гонадотропин ($M \pm t$)

Показатель	Группы животных		
	контроль (n=6)	ХГ (n=7)	ХГ +теофиллин (n=5)
Масса тела, г	195,83±13,30	141,86±0,30 $p_{1,2} < 0,001$	176,00±16,90 $p_{1,3} > 0,1; 0,1 < p_{2,3} < 0,05$
ВПЖ, мг	234,67±8,29	174,71±0,61 $p_{1,2} < 0,05$	125,50±46,34 $p_{1,3} > 0,1; p_{2,3} > 0,1$
семенных пузырьков, мг	660,33±185,10	412,43±2,27 $p_{1,2} > 0,1$	337,40±119,60 $p_{1,3} > 0,1; p_{2,3} > 0,1$
полового члена, мг	200,60±4,94	205,00±3,78 $p_{1,2} > 0,1$	181,80±24,46 $p_{1,3} > 0,1; p_{2,3} > 0,1$
Длина полового члена, мм			
внутренний размер	10,83±0,53	12,14±0,61 $p_{1,2} > 0,1$	9,20±0,85 $p_{1,3} > 0,1; p_{2,3} < 0,02$
наружный размер	9,17±0,53	10,14±0,45 $p_{1,2} > 0,1$	10,00±0,85 $p_{1,3} > 0,1; p_{2,3} > 0,1$

диэстеразы ефективно тільки в першому випадку.

Выводи

1. Применение витамина В₆ и хорионического гонадотропина в неонатальном периоде приводит к нарушению полового развития и репродуктивной функции у взрослых крыс-самцов.

2. Назначение теофиллина с целью коррекции нарушенного репродуктивного статуса более эффективно в случае неонаталь-

ного введения пиридоксина гидрохлорида, чем хорионического гонадотропина. При этом отмечается нормализация массы андрогензависимых органов и количественных показателей семенной жидкости.

3. Теофиллин, введенный с 90-го по 120-й день жизни самцам крыс, которые в неонатальном периоде получали витамин В₆ или хорионический гонадотропин, не влияет на уровень фруктозы в семенных пузырьках, что свидетельствует об отсутствии его андрогенного активирующего действия.

Литература

1. Скородок Л.М., Савченко О.Н. Нарушение полового развития у мальчиков. М.: Медицина, 1984. 240 с.
2. Бесплодие в супружестве. Под ред. И.Ф. Юнды. К.: Здоров'я, 1990. 463 с.
3. Демченко О.М., Коренева Е.М., Бурма Т.Ю. та ін. Значення перинатальної дисгонадотропінізації у механізмі розвитку патології чоловічої статеві системи. II Національний з'їзд фармакологів України: Тези доповідей, м. Дніпропетровськ, 1–4 жовтня 2001 р. Дніпропетровськ, 2001: 77.
4. Демченко О.М., Коренева Е.М., Бречка Н.М., Сиротенко Л.А. Вплив неонатальної дисгонадотропінізації на органи репродуктивної системи щурів-самців у постпубертаті. Патогенетичні аспекти фармакотерапії ендокринних захворювань: Матер. наук.-практ. конф., присвяченої 150-річчю з дня народження акад. В.Я. Данилевського, м. Харків, 6–7 лютого 2002 р. Харків, 2002: 22–23.
5. De Litalu G., Masala A. Effect of pyridoxine on human hypophyseal tropic hormone release: A possible stimulation of hypothalamic dopaminergic pathway. J. Clin. Endocrinol. and Metab. 1976; 42, 2: 603–606.
6. А.с. 1720079 (СССР). Способ моделирования мужского гипогонадизма. А.Н. Демченко, Е.М. Коренева. БИ, 1991. № 10.
7. Затримка статевого розвитку хлопців та їх реабілітація: Метод. рекомендації МОЗ України; Укладачі: О.І. Плехова, Л.П. Левчук, Л.Д. Нікітіна та ін. Харків, 1996. 18 с.
8. Клиническая диагностика и терапия мужского препубертатного гипогонадизма: Метод. рекомендації МЗ України; Сост.: А.Н. Демченко. Харьков, 2000. 16 с.
9. Cheng C.Y., Boettcher B. Effect of cAMP, Mn, and phosphodiesterase inhibitors on human sperm motility. Arch. Androl. 1981; 7, 4: 313–317.
10. Ухов Ю.И., Астраханцев А.Ф. Морфометрические методы и оценка функционального состояния семенников. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии 1983; 3: 77–89.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.

ЗМІНА СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ-САМЦІВ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМУ ЗАСТОСУВАННІ ПІРИДОКСИНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА ГОНАДОТРОПІНУ ХОРИОНІЧНОГО

Е.М. Коренева, О.М. Демченко, Л.А. Сиротенко, В.О. Бондаренко, Н.М. Бречка

Вивчено вплив неонатальної дисгонадотропінізації, яку проводили на 3-й–5-й день життя шляхом екзогенного введення хоріогоніну або піридоксину гідрохлориду, на стан органів репродуктивної системи та показники сім'яної рідини у дорослих самців щурів популяції Вістар. Встановлено, що зміна рівня гонадотропінів у неонатальному періоді призводить до порушення статевого розвитку та репродуктивної функції у дорослих тварин. Теофілін, уведений для корекції статевого статусу, більш ефективний у випадках порушення сексуального здоров'я, викликаного ендогенною дисгонадотропінізацією.

Ключові слова: гіпогонадізм, дисгонадотропінізація, неонатальний період, органи чоловічої статеві системи, порушення статевого розвитку.

CHANGE OF REPRODUCTIVE SYSTEM OF MALE RATS AT NEONATAL APPLICATION OF A PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE AND GONADOTROPINUM

Е.М. Koreneva, А.Н. Demchenko, L.A. Sirotenko, V.A. Bondarenko, N.M. Brechka

The influence of neonatal dysgonadotropinization on a state of a reproductive system organs and parameters of a seminal liquid of adult Wistar male rats is studied. The dysgonadotropinization is conducted by the exogenic introducing choriogonine or pyridoxine of a hydrochloride on the 3–5 days of postnatal life. It is established, that the change of gonadotropins level in neonatal period results in the disturbance of sexual development and reproductive function in adult individuals. Theophyllinum, entered for correction of the sexual status abnormalities was more effective in a case of violations of sex health which were called endogenous dysgonadotropinization.

Key words: hypogonadism, dysgonadotropinization, neonatal period, organs of male sexual system, disturbance of sexual development.

Поступила 15.01.08

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ЛИПИН» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ АБСЦЕССОВ ЛЕГКИХ

В.В. Бойко, Д.В. Минухин, О.В. Наумова

Харьковский национальный медицинский университет

Изучали терапевтическое действие липосомального препарата «Липин» на патоморфологические изменения в пораженных тканях лабораторных животных с острым абсцессом легкого. Выявили, что при комбинированном применении антибиотиков и препарата «Липин» наблюдается более быстрое стихание воспалительного процесса, уменьшение остаточных явлений воспаления, а также сокращение времени полной эрадикации микроорганизмов, чем при применении традиционной антибиотикотерапии. Это позволяет уменьшить выраженность и распространенность постателектатического пневмосклероза, а также сохранить большую воздушность легочной ткани.

Ключевые слова: абсцессы легких, патоморфология, липин.

Несмотря на использование огромного количества современных медикаментозных и хирургических методов, проблема лечения и реабилитации больных с острыми абсцессами легких остается актуальной проблемой хирургии. Ранее было доказано, что лечение пациентов с острыми абсцессами легких нужно начинать с интенсивного использования консервативных методов терапии, которое может привести к выздоровлению в 60–70 % случаев. При более тяжелых состояниях консервативное лечение следует признать достаточно полноценной предоперационной подготовкой. Одним из основных методов консервативной терапии при данной патологии является антибиотикотерапия [1–5].

При анализе эффективности использования антибиотиков в комплексном лечении больных с острыми абсцессами легких возникли проблемы. Одна из проблем – направленный транспорт лекарственного препарата к пораженному органу для его максимальной концентрации в очаге воспаления. Большинство из известных методов целенаправленной доставки антибиотика в ткань легкого высоко инвазивны, что побудило исследователей включать препараты, обеспечивающие функции направленного транспорта антибиотиков [4, 6–9]. Одним из таких препаратов является отечественный липосомальный препарат «Липин», разработанный в Институте биохимии АН Украины и выпускаемый на ЗАО «Биолек», г. Харьков (препарат любезно предоставлен при содействии проф. Ю.М. Краснопольского) [6, 8, 10, 11].

Липин, по данным отечественных и зарубежных исследователей, обеспечивает целенаправленную доставку антибиотика в

очаг инфекции, что приводит к его повышенной концентрации в органе-мишени и тем самым локализует развитие гнойно-воспалительного процесса либо полностью устраняет его [2, 5, 6, 8, 12].

Целью данного исследования явилось экспериментальное патоморфологическое обоснование преимуществ использования Липина в комплексной антибиотикотерапии острых абсцессов легких.

Материал и методы. Исследование проведено на 50 морских свинок обоих полов массой 450–500 г, которые находились в условиях стандартного лабораторного содержания и рациона питания. Животные были разделены на 5 групп по 10 шт. в каждой. Животным 1-й группы после воспроизведения острого абсцесса легких при помощи *S. aureus* (штамм АТСС 25923) по методике, описанной ранее [13], лечение не проводили (контроль без лечения). Животным 2-й группы после воспроизведения острых абсцессов легких назначали лечение антибиотиком цефотаксимом в/б, 2 раза в сутки (суточная доза 75 мг/кг); животным 3-й группы – препаратом «Липин» в/б, 2 раза в сутки (суточная доза 30 мг/кг); животным 4-й группы – комбинированное лечение в/б цефотаксимом (суточная доза 75 мг/кг) и Липином (суточная доза 30 мг/кг). Животные 5-й группы служили интактным контролем. Лечение проводили в течение 10 суток, после чего животных выводили из эксперимента.

Участки легочной ткани экспериментальных животных размерами 1×1×1 см фиксировали в 10% -ном растворе нейтрального формалина с последующей проводкой через батарею спиртов. В дальнейшем материал

заливали парафин-целлоидином. Микротомные срезы окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван Гизон, ставили реакции ШИК+Хейл на нейтральные и кислые гликозаминогликаны, реакции Эйнарсона на ДНК и РНК. Для выявления в ткани легкого микроорганизмов использовали окраску по Романовскому–Гимзе. Для определения сурфактанта материал фиксировали в 10%-ном растворе формалина, затем окрашивали суданом IV. Микропрепараты визуализировали в световом микроскопе МБИ-15-2 производства ЛОМО, г. Санкт-Петербург, и фотографировали аппаратом Olympus (Япония). При работе с лабораторными животными руководствовались положениями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986 г.) и приказом МЗ Украины № 281 от 01.11.2000 г.

Результаты и их обсуждение. При аутопсии животных 1-й группы на момент выведения из эксперимента в правом легком, которое искусственно было вовлечено в гнойно-воспалительный процесс, отмечался очаг деструкции с доминированием его локализации в среднебоковых отделах. Вырезанные для проводки участки легочной ткани тонули в растворе формалина.

При микроскопии обнаружено, что сосуды резко полнокровные, их стенка имеет признаки дистрофии. Лимфоидная ткань ассоциирована с окружающими бронхами, гиперплазирована, отмечается картина «звездного неба», что свидетельствует о ее морфофункциональной активности. При окраске участка легочной ткани по Романовскому–Гимзе отмечается наличие большого количества стафилококков, располагающихся пристеночно в полости деструкции и прилежащих альвеолах, а также в бронхиолах. В пораженных участках легких отмечается большое количество альвеолярного экссудата, который имеет кислую реакцию (Хейл-положительный). Тонкая суданположительная выстилка альвеол наблюдается только на протяжении небольших сегментов по периметру альвеол. Эластические волокна вдоль базальной мембраны альвеолоцитов гиперплазированы. Вокруг полости деструкции определяются участки ателектазов, в которых отмечается обилие альвеолярных макрофагов в просвете спавшихся и наполовину спавшихся альвеол. Межалвеолярные перегородки толстые, густо инфильтрированы лейкоцитами, с доминированием макрофагов, с присутствием лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов. Фибробласты активированы. Периваскулярные инфильтраты бо-

лее объемны, чем у интактных животных, часто с существенным присутствием в них нейтрофилов, что свидетельствует о предшествующем хроническом периваскулярном воспалительном инфильтрате как о факторе, способствующем распространению гнойной инфекции периваскулярно, то есть по интерстицию.

Отмечена недостаточная продукция сурфактанта: цитоплазма альвеолоцитов 2-го типа светлая, ядра темные, небольшого размера – клетки в стадии истощенности (рис. 1).

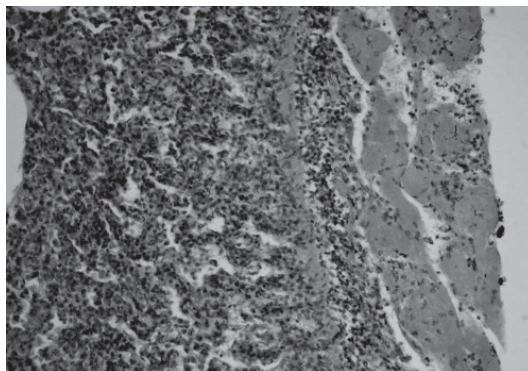


Рис. 1. Участок ткани легкого морской свинки 1-й группы: стенка полости деструкции с явлениями перифокального воспаления (окраска гематоксилин-эозином), $\times 200$

При сравнении препаратов легочной ткани животных 2-й (лечение только антибиотиком) и 4-й (комбинированная терапия антибиотиком и Липином) групп выявлены следующие особенности. Микроскопически у животных 2-й группы суданположительная выстилка альвеол значительно меньшей протяженности и отмечается только сегментарно, эластические волокна вдоль базальных мембран альвеолоцитов более гиперплазированы, значительно чаще встречаются участки перифокальных ателектазов и дисплектазов с большим количеством альвеолярных макрофагов и участков компенсаторной эмфиземы, то есть с признаками начинающегося склерозирования. Полнокровие легочной ткани достаточно сильно выражено. В бронхиолах отмечается обилие десквамированного эпителия и серозно-геморрагического экссудата. При окраске ткани по Романовскому–Гимзе отмечаются единичные скопления микроорганизмов в бронхиолах и альвеолах, тогда как у животных 4-й группы наличие микроорганизмов не отмечено. В ткани легких животных 4-й группы все указанные феномены выражены в значительно меньшей степени, что говорит о меньшей выраженности остаточного серозно-геморрагического воспаления и явлений поствоспалительного межочного пневмосклероза (рис. 2 и 3).

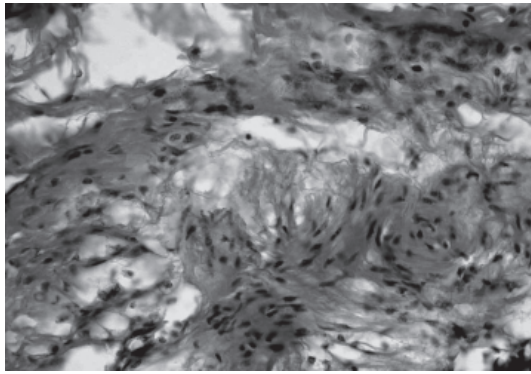


Рис. 2. Участок ткани легкого морской свинки 2-й группы (на 10-е сутки лечения): ярко выраженная коллагенизация перибронхиальной и периваскулярной стромы (окраска по ван Гизон), $\times 400$

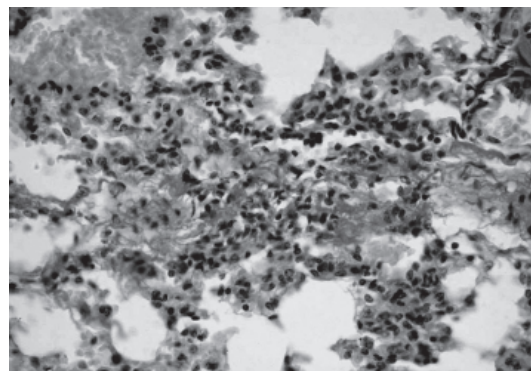


Рис. 3. Участок ткани легкого морской свинки 4-й группы (на 10-е сутки лечения): незначительные явления пневмосклероза (окраска по ван Гизон), $\times 400$

Особенностью микроскопической картины воспалительного процесса животных 3-й группы (лечение только Липином) являются выраженные явления гнойно-деструктивного процесса. При этом, однако, отмечено, что альвеолоциты 2-го типа гипертрофированы в меньшей степени, чем во 2-й группе (антибиотикотерапия без Липина). Их цитоплазма не выглядит опустошенной,

причем апоптоз ядер альвеолоцитов 2-го типа также встречается редко. Пленчатые суданположительные отложения на поверхности альвеол (соответствуют сурфактанту) представлены в большей мере. Эти данные также подтверждают положительное влияние Липина на восстановление воздушности альвеол путем восстановления продукции сурфактанта.

Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне применения Липина в комплексной антибактериальной терапии острых абсцессов легких отмечается более быстрое, чем при применении только антибиотика или только Липина, стихание воспалительной реакции и восстановление воздушности альвеол, что, по нашему мнению, уменьшает вероятность развития постателектатического пневмосклероза.

Выводы

1. Патоморфологическое исследование ткани легкого морских свинок, у которых в эксперименте был воспроизведен острый абсцесс легкого, показало преимущество включения в схему лечения совместно с антибактериальным препаратом липосомального препарата «Липин».

2. Применение комбинированного метода лечения острых абсцессов легких дает возможность ускорить стихание воспалительного процесса, уменьшить остаточные явления воспаления, провести полную санацию очага поражения от микроорганизмов, уменьшить выраженность и распространенность постателектатического пневмосклероза с сохранением большей воздушности легочной ткани.

3. Основываясь на полученных экспериментальных данных, можно предположить, что внедрение предложенного способа в клиническую практику будет иметь положительный эффект при лечении и реабилитации пациентов с острыми абсцессами легких.

Литература

1. Абишева А.В., Гуляев А.Е., Ширинский В.Г. Направленный транспорт гентамицина на наночастицах поли-Н-бутилцианоакрилата при остром абсцессе легкого в эксперименте. Матер. 2-го конгресса ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова. СПб., 1998: 74.
2. Баштан В.П. Клінічна ефективність застосування ліпосом з антибіотиками та ектерицидом при гнійно-запальних торакальних та абдомінальних ускладненнях. Клін. хірургія 1997; 1: 14–15.
3. Abdrashitova N.F., Farkhutdinov R.R., Zagidullin Sh.Z., Kamilov F.Kh. Comparative analysis of antibiotic effect on free radical oxidation in vitro and in vivo. Bull. Exp. Biol. Med. 1998; 125, 3: 297–299.
4. Beaulac C., Sachetelli S., Lagace J. In vitro bactericidal efficacy of sub-MIC concentrations of liposome-encapsulated antibiotic against gram-negative and gram-positive bacteria. J. Antimicrob. Chemoter. 1998; 41, 1: 35–51.
5. Cabanes A., Reig F., Garcia Anton J.M., Arboix M. Evaluation of free and liposome-encapsulated gentamycin for intramuscular sustained release in rabbits. Res. Vet. Sci. 1998; 64, 3: 213–217.
6. Allen T.M. Liposomes: opportunities in Drug Delivery. Drug 1997; 54, 4: 8–14.
7. Balon K., Riebeschl B.U., Muller B.W. Drug liposome partitioning as a tool for the prediction of human passive intestinal absorption. Pharm. Res. 1999; Jun. 16, 6: 882–888.

8. *Campanha M.T., Mamizuka E.M., Carmona Ribeiro A.M.* Interactions between cationic liposomes and bacteria: the physical chemistry of the bactericidal action. *J. Lipid Res.* 1999; 40, 8: 1495–500.
9. *Zhang J.H., Zhu J.B.* A novel method to prepare liposomes containing ampicillin. *J. Microencapsul.* 1999; 16, 4: 511–516.
10. *Биктимиров В.В., Король Т.М.* Ультраструктурные изменения в легких при экспериментальной лечебной пневмонии. *Вестн. морфологии* 1996; 1: 60–61.
11. *Cordeiro C., Wiseman D.J., Lutwyche P. et al.* Antibacterial efficacy of gentamicin encapsulated in pH-sensitive liposomes against an in vivo *Salmonella enterica* intracellular infection model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44, 3: 533–539.
12. *Gaspar M.M., Neves S., Portaels F. et al.* Therapeutic efficacy of liposomal rifabutin in a *Mycobacterium avium* model of infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44, 9: 2424–30.
13. Декларац. патент 17953 України. Спосіб моделювання гострого абсцесу легень. В.В. Бойко, Д.В. Мінухін. Заяв. 27.04.06. Опубл. 16.10.06. Бюл. 2006. № 10.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНЕ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «ЛІПІН» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ АБСЦЕСІВ ЛЕГЕНЬ

В.В. Бойко, Д.В. Мінухін, О.В. Наумова

Вивчали терапевтичну дію ліпосомального препарату «Ліпін» на патоморфологічні зміни в уражених тканинах лабораторних тварин з гострим абсцесом легені. Виявили, що при комбінованому застосуванні антибіотиків і препарату «Ліпін» спостерігається більш швидке ущухання запального процесу, зменшення залишкових явищ запалення, а також скорочення часу повної ерадикації мікроорганізмів, ніж при застосуванні традиційної антибіотикотерапії. Це дозволяє зменшити вираженість і розповсюдженість постателектатичного пневмосклерозу, а також зберегти більшу повітряність легеневої тканини.

Ключові слова: абсцеси легень, патоморфологія, ліпін.

PATHOMORPHOLOGICAL EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF APPLICATION OF LIPIN FOR ACUTE PULMONARY ABSCESSES TREATING

V.V. Boyko, D.V. Minukhin, O.V. Naumova

The therapeutical effect of liposomal preparation Lipin on pathomorphological alterations in affected tissues of experimental animal with acute pulmonary abscess was studied. It was shown that with the combined use of antibiotics and preparation Lipin the inflammatory reactions decrease more intensively, time of normalization of residual effects of inflammation and total removal of microorganisms decline more, than traditional antibiotic therapy using with. Such effects permits to reduce spreading of post-atelectatic pneumosclerosis, and to keep pulmonary tissue more airiness.

Key words: pulmonary abscesses, pathomorphology, Lipin.

Поступила 05.02.08

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ НА ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

О.Н. Литвинова

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Проведены скрининговые исследования производных оксаминовых кислот и изучено их влияние на экскреторную функцию почек у белых крыс в условиях водной нагрузки. Выявлены вещества, вызывающие увеличение диуреза, превышающие по диуретической активности эталонный препарат сравнения гипотиазид. Замещенные амиды аренсульфонилоксаминовых кислот являются перспективной группой соединений для дальнейшего фармакологического изучения с целью создания на их основе лекарственных препаратов с диуретическими свойствами.

Ключевые слова: производные оксаминовых кислот, экскреторная функция почек, диуретическое действие.

В развитии отеков любого происхождения ведущая роль принадлежит первичной задержке натрия в организме. Увеличение его концентрации в крови и межклеточной среде ведет к повышению осмотического давления и вторичной задержке воды в тканях [1, 2].

Фармакологическая коррекция деятельности почек проводится диуретическими препаратами, которые влияют на проницаемость мембран и межклеточных соединяющих комплексов, деятельность внутриклеточных белков-переносчиков, электрохимические процессы транспорта ионов. Диуретики влияют на фильтрационную нагрузку нефрона и транспортную деятельность различных его сегментов [3]. На органном уровне диуретики влияют на внутривисцеральную гемодинамику, меж- и внепочечные взаимоотношения, внутривисцеральное образование и выделение ренина, ангиотензина II, простагландинов, кининов и др.; на организменном уровне – на состояние общей гемодинамики и водно-электролитный баланс.

Выяснение механизмов регуляции функции почек важно для создания новых высокоэффективных групп лекарственных препаратов. В настоящее время лечение заболеваний почек и мочевыводящих путей проводится лекарственными растениями и препаратами синтетического происхождения [4]. Широкое применение в клинической практике получили сульфаниламидные препараты. Наряду с основным антибактериальным действием они проявляют и диуретическое действие. Сульфаниламиды обладают свойством угнетать дыхательный фермент карбоангидразу. При угнетении карбоангидразы реабсорбция натрия тормозится, увеличивается его выделение с мочой и повышается диурез. Это один из хорошо изученных ме-

ханизмов регуляции водно-солевого обмена и диуреза. Все это послужило предпосылкой для испытания синтезированных в НФАУ новых соединений сульфамидного ряда на диуретическую активность [5].

Целью настоящего исследования было изучение диуретической активности замещенных амидов аренсульфонилоксаминовых кислот на выделительную функцию почек.

Материал и методы. Объектом исследования служили 44 новых химических вещества – замещенных амида аренсульфонилоксаминовых кислот. Структура соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречным синтезом, а чистота синтезированных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Изучаемые соединения представляют собой белые кристаллические вещества, без запаха, с четкой температурой плавления, растворимые в полярных органических растворителях, растворах едких оснований, минеральных кислотах.

Влияние данных веществ (соединений 1–44) на выделительную функцию почек изучали на белых крысах-самцах линии Вистар массой 160–190 г по методу Берхина [6, 7]. Для исследования мочегонного действия веществ использовали по 7 крыс. При изучении водного диуреза крысы содержались на постоянном рационе при свободном доступе к воде. До водной нагрузки животных выдерживали в течение 2 ч без пищи и воды. Затем крысам вводили с помощью зонда в желудок изучаемые вещества в дозе 0,005–0,010 ЛД₅₀ в виде 3–5% -ной тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, который представляет собой продукт окси-

этилирования моноолеата сорбитана (ВФС-42-167-72), одновременно с водным раствором в количестве 3 мл на 100 г массы тела животного. Мочу собирали через каждый час в течение 4 ч.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных результатов показывает, что большинство изученных веществ в условиях водной нагрузки вызывают увеличение выделительной функции почек (таблица). Среди N-ацил-N-ариламиноэтиламидов аренсульфонилксиаминовых кислот (соединения 1–15) наиболее активным оказалось соед. 4, которое в дозе 19,4 мг/кг за 2 ч увеличивает диурез на 143,7 %, а за 4 ч – на 86,4 %. В структуре этого вещества имеются п-аминовый и фенильный (соед. 4) радикалы, а их замена на п-метильный (соед. 2) радикал ведет к

снижению диуретических свойств. Так, соединения 2 и 3 увеличивают диурез за 2 ч на 20,8 и 84,4 %, а за 4 ч – на 10,3 и 36,2 % соответственно. Практически неактивными оказались соединения 11 и 12, которые сочетают в структуре метильный, фенильный радикалы и атом водорода (соед. 11), а также 2-метильный и фенильный (соед. 12) радикалы.

Большинство N-R-замещенных амидов аренсульфонилксиаминовых кислот (соединения 16–28) вызывало усиление экскреции мочи на 14,3–135,5 %. Самыми активными были соединения 17 и 26, сочетающие в структуре 4-аминофенильный и γ -оксипропильный (соед. 17), 4-карбометоксиаминофенильный и 5-карбоксамильный (соед. 26) радикалы. Эти соединения увеличивают диу-

Влияние замещенных амидов аренсульфонилксиаминовых кислот на выделительную функцию почек крыс

Номер соединения	Доза, мг/кг	Диурез через час			
		2		4	
		(M±m) мл	в % к контролю	(M±m) мл	в % к контролю
1	17,2	1,28±0,11	133,3	2,93±0,07	116,7
2	16,6	1,16±0,09	120,8	2,77±0,08	110,3
3	18,2	1,77±0,16*	184,4	3,42±0,09	136,2
4	19,4	2,34±0,22*	243,7	4,68±0,09*	186,4
Контроль	–	0,96±0,05	100	2,51±0,06	100
5	16,4	1,78±0,11*	148,3	3,44±0,11*	150,2
6	17,0	1,29±0,18	107,5	2,96±0,06	129,2
7	13,4	1,14±0,21	95,0	2,67±0,08	116,9
8	14,2	1,44±0,17	120,0	2,54±0,28	110,8
9	13,8	0,77±0,11*	64,2	1,83±0,18*	79,9
10	17,2	0,84±0,09*	70,0	1,92±0,07	83,8
11	21,0	1,21±0,11	100,8	2,44±0,06	106,5
12	22,6	1,44±0,18	120,0	2,36±0,09	103,1
13	20,6	2,37±0,22*	197,5	4,14±0,11*	180,8
14	21,4	1,86±0,17*	155,0	3,42±0,12*	149,3
Контроль	–	1,20 ± 0,11	100	2,29±0,14	100
15	15,0	1,04±0,16	110,7	2,96±0,11	114,7
16	45,5	0,91±0,11	96,8	2,11±0,16	81,7
17	44,3	2,45±0,09*	260,6	4,52±0,21*	175,2
18	25,5	2,04±0,07*	217,0	4,28±0,17*	165,9
19	22,8	1,59±0,09*	169,1	2,67±0,18	103,5
20	9,8	0,84±0,06	89,4	1,92±0,16*	74,4
21	30,5	1,70±0,08*	180,8	3,10±0,11	120,2
22	29,3	1,63±0,06*	173,8	4,36±0,08*	168,8
23	26,3	1,16±0,08	123,8	3,68±0,11	142,8
Контроль	–	0,94±0,04	100	2,58±0,11	100
24	23,0	1,54±0,13	126,2	2,84±0,17	122,9
25	20,5	1,68±0,12	137,2	2,74±0,22	118,6
26	63,0	2,14±0,14	175,4	5,44±0,23*	235,5
27	45,3	1,32±0,07	108,1	2,64±0,13	114,3
28	61,2	1,12±0,13	91,8	2,69±0,13	116,4
29	53,4	1,48±0,17	121,3	3,35±0,19	145,0
30	50,4	1,28±0,08	104,9	2,24±0,11	96,9
31	51,0	0,84±0,06*	68,8	1,64±0,07*	71,0
Контроль	–	1,22±0,11	100	2,31±0,09	100

Продолжение таблицы

Номер соединения	Доза, мг/кг	Диурез через час			
		2		4	
		(M±m) мл	в % к контролю	(M±m) мл	в % к контролю
32	41,5	1,53±0,12	130,7	3,14±0,18	123,6
33	40,8	0,88±0,09*	75,2	1,93±0,13*	75,9
34	45,0	1,41±0,18	120,5	2,88±0,16	113,4
35	52,0	0,81±0,14*	69,2	1,69±0,17*	66,5
36	48,4	1,61±0,13	137,6	2,82±0,13	111,0
37	42,4	1,34±0,18	114,5	3,48±0,07	137,0
Контроль	–	1,17±0,06	100	2,54±0,13	100
38	27,5	2,90±0,27*	268,5	4,71±0,17*	197,9
39	40,8	1,33±0,12	123,1	3,05±0,19	128,1
40	32,8	1,24±0,09	114,8	3,04±0,16	127,7
41	62,8	2,74±0,17*	253,7	4,71±0,21*	197,9
42	31,4	2,21±0,12*	204,6	2,62±0,24	110,0
43	10,7	2,14±0,08*	198,1	2,42±0,09	101,7
44	10,9	2,31±0,11*	213,9	4,21±0,31*	176,9
Контроль	–	1,08±0,07	100	2,38±0,11	100
Гипотиазид	50,0	2,01±0,14*	164,7	4,20±0,21*	164,1
Фуросемид	20,0	3,8±0,19*	311,4	8,40±0,27*	328,1
Адиурекрин	10,0	0,7±0,12*	57,3	1,10±0,14*	42,9

* p<0,05.

рез за 4 ч на 75,2 и 135,5 % соответственно. Введение в оксамидную часть молекулы этильного (соед. 16), бензильного (соед. 19), гептильного (соед. 20) и карбоксиметильного (соед. 21) радикалов вызывает снижение диуретической активности. Антидиуретический эффект был выявлен у соединений 16 и 20, которые уменьшали мочеотделение на 18,3 и 25,6 % соответственно.

В ряду N-замещенных амидов 4-(R-бензамидо)-бензолсульфонилноксаминовых кислот (соединения 29–44) большинство веществ усиливают диурез на 11,0–97,9 %. Наиболее активными (97,9 %) оказались соединения 38 и 41, содержащие в бензольном кольце нитрогруппу, а в боковой цепи этильный (соед. 38) и гидроксильный (соед. 41) радикалы. Данные соединения в дозах 27,5 и 62,8 мг/кг увеличивают за 2 ч диурез соответственно на 168,5 и 153,7 %. Соединения 30, 31, 33 и 35 уменьшают диурез в среднем на 3,1–33,5 %.

Литература

1. Джеймс А. Шейман. Патологическая физиология почки. Пер. с англ. 2-е изд. СПб.: «Изд-во БИНОМ» – «Невский Диалект», 1999. 206 с.
2. Plata C., Meade P., Hall A. et al. Alternatively spliced isoform of apical Na (+) – K (+) – Cl (-) cotransporter gene encodes a furosemide – sensitive Na (+) – Cl (-) cotransporter. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2001; 4: 574–582.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. 14-е изд. М.: ООО «Новая волна», 2000. Т. 1. 540 с.
4. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. М.: Интербук-бизнес, 1993. 352 с.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М., 2000. 352 с.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. За ред. О.В. Стефанова. К.: Авіценна, 2001. 528 с.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. К.: Морион, 2000. 320 с.

Таким образом, изученные соединения в условиях водной нагрузки оказывают разнонаправленное диуретическое действие на выделительную функцию почек подопытных животных.

Выводы

1. Замещенные амиды аренсульфонилноксаминовых кислот в условиях водной нагрузки оказывают разнонаправленное действие на выделительную функцию почек у белых крыс линии Вистар. Наиболее активными были соединения 17 и 26, которые по диуретической активности в 1,5 раза превосходили препарат сравнения гипотиазид, но уступали по силе действия фуросемиду.

2. Замещенные амиды аренсульфонилноксаминовых кислот являются перспективной группой соединений для дальнейшего фармакологического изучения с целью создания на их основе лекарственных препаратов с диуретическими свойствами.

ВПЛИВ ПОХІДНИХ ОКСАМІНОВИХ КИСЛОТ НА ВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК**О.М. Литвинова**

Проведено скринінгові дослідження похідних оксамінових кислот і вивчено їх вплив на екскреторну функцію нирок у білих щурів в умовах водного навантаження. Виявлено речовини, які викликають збільшення діурезу, що перевищує за діуретичною активністю еталонний препарат порівняння – гіпотіазид. Заміщені амідні аренсульфонілоксамінових кислот є перспективною групою сполук для подальшого фармакологічного вивчення з метою створення на їх основі лікарських препаратів з діуретичними властивостями.

Ключові слова: похідні оксамінових кислот, екскреторна функція нирок, діуретична дія.

INFLUENCE OF OXAMINE ACID DERIVATIVES ON THE SECRETORY FUNCTION OF KIDNEYS**O.N. Litvinova**

Screening study of oxamine acid derivatives and their influence on the excretory function of the kidneys in white rats under conditions of water load was carried out. As a result of the performed research, substances increasing diuresis with the diuretic activity exceeding that of the reference preparation – hypothiazide – were found. Replaced arensulfoniloxamine acid amides are the perspective group of compounds for further pharmacological study with the aim of development of new medicines with diuretic activity on their basis.

Key words: oxamine acid derivatives, excretory function of kidneys, diuretic activity.

Поступила 22.02.08

ПРИМЕНЕНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНОГО СПРЕЙ-ИНСУЛИНА В КАЧЕСТВЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНСУЛИНОЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В.П. Калиман

Харьковский национальный медицинский университет

Изучалась возможность использования липосомального спрей-инсулина для эндоназального применения в качестве гипогликемической терапии у больных с инсулинозависимым сахарным диабетом. Показаны его преимущества перед фармакопейными инъекционными инсулинами.

Ключевые слова: спрей-инсулин, сахарный диабет, гипогликемический эффект.

В настоящее время существует единственный метод лечения инсулинозависимых состояний – это парентеральное введение инсулина, то есть пожизненное ежедневное восполнение дефицита эндогенного инсулина в организме больного сахарным диабетом (СД).

Используемые в настоящее время фармакопейные инъекционные инсулины короткого действия представляют собой водный раствор инсулина с добавлением консервантов и стабилизаторов. Молекула инсулина в них образует гексомер, на диссоциацию которого требуется определенное время. При парентеральном введении инъекционные инсулины начинают действовать через 10 мин, чаще через 30–40 мин, в зависимости от места и способа введения и особенностей фармакопейного препарата. Максимальный гипогликемический эффект наступает через 1–3 часа после введения, продолжительность действия – от 4 до 8 часов. Такие инсулины нужно вводить несколько раз в день [1, 2].

Недостатками фармакопейных инъекционных инсулинов являются также вариабельность адсорбции и необходимость строгого соблюдения температурных правил хранения, что все вместе значительно влияет на качество и стиль жизни больных СД.

Поэтому создание оригинального инновационного инсулина, максимально копирующего гипогликемический эффект эндогенного инсулина, с неинъекционным способом введения и не требующего соблюдения строгого температурного режима хранения, способного повысить комплаентность пациентов, а также изменить стиль и улучшить качество жизни больных СД – перспективная задача фундаментальной и прикладной медицины.

Целью исследования было изучение в эксперименте гипогликемического действия оригинального липосомального спрей-инсу-

лина, полученного по инновационной технологии молекулярного микрокапсулирования, и возможности применения его для коррекции гипергликемических состояний у больных с инсулинозависимым СД при эндоназальном использовании, а также сравнение гипогликемического эффекта спрей-инсулина короткого действия с фармакопейным инъекционным инсулином короткого действия.

Материал и методы. В опытах использованы спрей-инсулин, на который нами получен патент [3], и фармакопейный инъекционный инсулин короткого действия производства ЗАО «Индар» (Украина). Оба сравниваемых препарата были изготовлены на основе одинаковой субстанции полусинтетического инсулина человека ЗАО «Индар».

Липосомальный эндоназальный спрей-инсулин короткого действия представляет собой инновационный гипогликемический оригинальный препарат, созданный путем инкорпорации полусинтетической молекулы инсулина человека в модифицированную (синтетическую) липосому. Процесс молекулярного микрокапсулирования производился по известной нанотехнологии [4], которая была значительно видоизменена и усовершенствована в процессе получения стабильной субстанции.

Инсулин в виде спрей-формы был расфасован в промышленных условиях во флаконы, снабженные дозируемой капельницей для эндоназального применения, и хранился при обычной комнатной температуре без соблюдения температурных правил хранения, предъявляемых к фармакопейным инъекционным инсулинам [5].

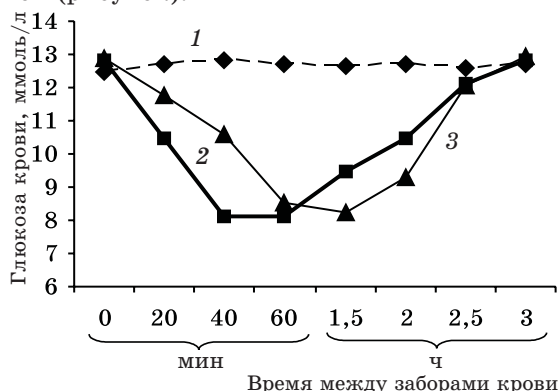
Гипогликемическое действие липосомального спрей-инсулина изучали на модели аллоксанового диабета. Исследования проводили на крысах популяции Вистар

массой 180–190 г. Аллоксановый диабет вызывали в соответствии с методическими рекомендациями «Экспериментальное моделирование сахарного диабета для изучения специфического эффекта новых антидиабетических веществ» [6]. Для опытов были отобраны крысы, у которых после развития аллоксанового диабета уровень глюкозы в крови натощак в течение трех дней находился в пределах $(12,90 \pm 0,59)$ ммоль/л. Все крысы содержались на одинаковом пищевом рационе и перед постановкой эксперимента голодали в течение 12 часов. Кровь для исследований брали из хвостовой вены. Глюкозу крови определяли глюкозооксидантным методом на наборах ООО НПП «Філісіт-Діагностика» (Украина). Перед постановкой эксперимента и затем через 20, 40, 60 мин и 1,5, 2,0, 2,5 и 3,0 часа определяли уровень глюкозы в крови у всех животных и сравнивали между собой.

Животные с диабетом были разделены на три группы по 8 шт. в каждой: 1-я (контрольная) – крысы, которым не вводили никакого инсулина; 2-я – крысы, которым эндоназально вводили спрей-инсулин в дозе 2 ЕД, и 3-я – крысы, которым парентерально вводили фармакопейный инсулин короткого действия в дозе 2 ЕД. Крыс всех групп не кормили в течение эксперимента. Условия их содержания соответствовали требованиям «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986).

Полученные данные статистически обработали [7].

Результаты и их обсуждение. Как указывалось, исходная концентрация глюкозы в крови (нулевое время) у крыс контрольной группы с аллоксановым диабетом колебалась в пределах $(12,90 \pm 0,59)$ ммоль/л и на протяжении всего эксперимента была стабильной (рисунок).



Содержание глюкозы в крови крыс с аллоксановым диабетом контрольной (1), 2-й (2) и 3-й (3) групп

У животных 2-й группы после эндоназального введения липосомального спрей-инсулина наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня глюкозы в крови: через 20 мин до $(10,50 \pm 0,14)$ ммоль/л, через 40 мин до $(8,10 \pm 0,14)$ ммоль/л. На этом же уровне содержание глюкозы в крови находилось и на 60-й минуте. В дальнейшем наблюдалось постепенное плавное повышение концентрации глюкозы в крови, продолжавшееся до конца 2-го – начала 3-го часа (рисунок).

У животных 3-й группы после парентерального введения фармакопейного инъекционного инсулина короткого действия определялось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня глюкозы в крови через 20 мин до $(11,74 \pm 0,13)$ ммоль/л, через 40 мин – до $(10,58 \pm 0,13)$ ммоль/л, через 60 мин – до $(8,51 \pm 0,14)$ ммоль/л, через 1,5 часа – до $(8,26 \pm 0,14)$ ммоль/л, через 2 часа – до $(9,29 \pm 0,14)$ ммоль/л, а к концу 2-го – началу 3-го часа было в пределах исходных величин (рисунок).

Таким образом, в опытных группах крыс, которым вводили эндоназально липосомальный спрей-инсулин в дозе 2 ЕД (2-я группа) и парентерально фармакопейный инсулин короткого действия в дозе 2 ЕД (3-я группа), наблюдалось значительное снижение содержания глюкозы в крови по сравнению с ее содержанием в контрольной группе крыс. Это свидетельствует о том, что изучаемый эндоназальный спрей-инсулин и парентеральный фармакопейный инсулин обладают выраженным гипогликемическим действием. Кроме того, при эндоназальном введении липосомального спрей-инсулина гипогликемическое действие наступало быстрее, чем при парентеральном введении фармакопейного инсулина. Следует также отметить, что микрокапсулированная форма спрей-инсулина является термостабильной и не теряет своего гипогликемического эффекта при хранении в обычных условиях, без соблюдения температурных правил хранения, предъявляемых к фармакопейным инсулинам.

Таким образом, анализ полученных данных позволяет сделать заключение, что в Украине впервые получена и апробирована в эксперименте стабильная форма инсулинсодержащего препарата с неинъекционным способом введения и выраженным гипогликемическим действием.

Выводы

1. Предложен эндоназальный липосомальный спрей-инсулин, обладающий выраженным гипогликемическим эффектом. Его

использование в перспективе позволит исключить сугубо парентеральное применение фармакопейных инсулинов и, таким образом, устранить многие негативные стороны инъекционных инсулинов.

2. Применение эндоназального липосомального спрей-инсулина позволит избежать необходимости соблюдения строгого температурного режима, предъявляемого к фармакопейным инъекционным инсулинам.

Литература

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 672 с.
2. Insulin administration. Diabetes Care 1999; 22. Suppl. 1: 83–86.
3. Пат. України 17699. Гіпоглікемічний засіб у формі спрей-інсуліну для лікування інсулінозалежного діабету. В.П. Каліман, В.І. Жуков, В.В. М'ясоєдов. Опубл. 16.10.2006. Бюл. № 10.
4. Пат. України 75030. Спосіб одержання стабільного водного розчину препарату. В.О. Биков, Н.В. Щєбініна. Опубл. 15.03.2006. Бюл. № 3.
5. Пат. України 15365. Спосіб лікування цукрового діабету. В.П. Каліман, В.І. Жуков, В.В. М'ясоєдов. Опубл. 15.06.2006. Бюл. № 6.
6. Полторак В.В., Блох К.О., Малашенко А.М. Экспериментальное моделирование сахарного диабета для изучения специфического эффекта новых антидиабетических веществ: Метод. рекомендації. Харьков, 1991. 20 с.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.

ЗАСТОСУВАННЯ ЛІПОСОМАЛЬНОГО СПРЕЙ-ІНСУЛІНУ В ЯКОСТІ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

В.П. Каліман

Вивчалася можливість використання мікрокапсульованого спрей-інсуліну для ендоназального застосування в якості гіпоглікемічної терапії у хворих на інсулінозалежний цукровий діабет. Показані його переваги перед фармакопейними ін'єкційними інсулінами.

Ключові слова: спрей-інсулін, цукровий діабет, гіпоглікемічний ефект.

APPLICATION OF SPREY-INSULIN FOR THE CORRECTION GLUCOSE EXCHANGE TO PATIENTS BY DIABETES MELLITUS

V.P. Kaliman

In the article discuss a possibility to apply the sprey-insulin in clinical for the correction glucose exchange to the patients by diabetes mellitus. His advantages before pharmacopeial injection insulin are shown.

Key words: sprey-insulin, diabetes mellitus, hypoglycemic effect.

Поступила 29.02.08

ПОРУШЕННЯ МЕХАНІЗМІВ НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА СИСТЕМИ ІМУННОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ І КОРЕКЦІЯ ВИЯВЛЕНИХ ЗМІН

Є.І. Добржанська

Харківський національний медичний університет

Вивчено зміни концентрації адаптивних гормонів (кортизолу і соматотропного гормону) і стан імунного статусу у хворих на псоріаз у динаміці комплексного лікування, що включає терапію даларгіном і амізеном. Проаналізована ефективність лікування.

Ключові слова: *псоріаз, адаптивні гормони, імунний статус.*

Етіологія псоріазу досі залишається нез'ясованою, а патогенетичні механізми його розвитку активно вивчаються багатьма вченими. Відзначається системний характер порушень в різноманітних системах організму – психічній, вегетативній, ендокринній та ін. При цьому захворюванні можливе пошкодження суглобів і слизової оболонки. Патологічні зміни шкіри протягом місяців і років можуть бути єдиними проявами хвороби. Численні роботи свідчать про важливу роль нервової системи у виникненні псоріазу та його рецидивів, про наявність у хворих на псоріаз порушень центральної і периферичної нервової системи. Підвищений вміст ендогенних опіоїдних пептидів у таких хворих можна розглядати як прояв тривоги і опору загального адаптаційного синдрому за Сел'є. При цьому відзначається зниження вмісту в крові β-ендорфіну і збільшення метенкефаліну, в ряді випадків був знайдений лей-енкефалін, тоді як в крові здорових осіб він відсутній [1]. Припускається також, що ключова роль в індукції захворювання належить нейропептидам, які звільнюються з нервових закінчень у шкірі, активують імунокомпетентні клітини, сприяють звільненню біологічно активних речовин, ростових факторів. На підставі успадкованих дефектів розвивається неадекватна відповідь на дію цих медіаторів, виникає стан вторинного стрес-індукованого імунодефіциту [2]. Зокрема, ряд дослідників зв'язують зміни епідермісу у хворих на псоріаз з дією продуктів гормону росту гіпофіза, а також інших адаптивних гормонів. Встановлено, що опіоїдні пептиди, зокрема енкефаліни, виявляють антистресову дію. При їх введенні відбувається нормалізація активності нейроендокринних систем (гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової, гіпоталамо-нейрогіпофізарної, симпатико-адреналової), що, у свою чергу, призводить до нормалізації гомеостазу, енергетич-

ного обміну та імунореактивності організму [1, 3]. Посилення функціонального напруження опіатної системи – природний механізм одужання. Використання даларгіну (синтетичного аналогу лей-енкефаліну) дає змогу ефективно коригувати стан організму при стресі, нормалізувати метаболічні і ендокринні порушення симпатико-адреналової системи [3].

Як відомо, порушення імунної відповіді відіграють важливу роль у розвитку багатьох хронічних дерматозів. В останні роки все більше уваги приділяється вивченню імунопатологічних механізмів перебігу псоріазу [4, 5]. Проведено багато досліджень стану імунної системи при псоріазі, в результаті яких було виявлено зниження в циркулюючій крові хворих абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів внаслідок переважного зниження субпопуляції Т-супресорів порівняно з субпопуляцією Т-хелперів, що виявилось у зміні імунорегуляторного індексу Тх/Тс. Ці імунні порушення розглядаються деякими авторами як важлива ланка патогенезу псоріатичної хвороби. Кількість В-лімфоцитів у крові хворих на псоріаз дещо зменшується, вміст IgA, IgM, IgG також зазнає змін [6].

При корекції імунопатологічних порушень у хворих на псоріаз позитивні результати принесло використання індукторів інтерферону. Ці препарати дають низку неспецифічних і специфічних ефектів, які пов'язані з інгібіцією росту клітин, модуляцією їхньої диференціації та синтезом мембранних рецепторів, а також із дією на різноманітні ланки системи імунітету. Ця дія проявляється у стимуляції проліферації і диференціації клітин кісткового мозку, активації макрофагів, цитотоксичних Т-клітин, антитілотворюючих В-клітин і природних кілерів. Специфічна дія індукторів інтерферону здійснюється в комплексі з іншими медіаторами

запальних і імунних відповідей (цитокінами), а також разом із гормонами і нейромедіаторами. Сучасні дані свідчать про існування прямих і зворотних зв'язків між інтерференовою, імунною і нейроендокринною системами, які в цілому складають загальну систему біологічного захисту організму [7].

Амізон діє на клітини імунної системи, стимулюючи їх або пригнічуючи їх функціональну активність. Дія на Т-клітини виявляється регуляцією концентрації Т-супресорів убік підвищення.

Метою даної роботи було вивчення вмісту адаптивних гормонів (соматотропного гормону та кортизолу) в крові в залежності від обраної схеми лікування пацієнтів із псоріазом і показників імунітету.

Матеріал і методи. Клінічно обстежено 64 хворих на псоріаз (53 чоловіки і 11 жінок) віком від 19 до 62 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в дерматологічному відділенні 5-ї МКШВД м. Харкова. Пацієнти були розподілені на три групи:

1-ша – 20 пацієнтів, які отримали базову терапію з приводу псоріазу: при стаціонарній стадії вітамін B_6 1,0 мл в/м 1 раз на добу через день – 20 днів, B_{12} 500 мкг в/м 1 раз на добу через день – 20 днів; при прогресуючій стадії сезонні препарати гіпотіазид по 50 мг 1 раз на 3 доби – 10 днів, аспаркам по 1 табл. 3 рази на добу – 10 днів, кальцію глюконат по 5,0 мл в/м – 10 днів, через 7 днів від початку лікування вітамін B_6 по 1,0 мл в/м через день – 20 днів, B_{12} 500 мкг в/м через день – 20 днів; зовнішньо призначали 2% -ву саліцилову мазь, а при осінніх і зимових формах псоріазу – ще і ультрафіолетове опромінення;

2-га – 20 пацієнтів, які отримали терапію даларгіном у дозі 0,001 г 1 раз на добу в/м – 10 днів і амізоном у дозі 0,25 г 4 рази на добу – 10 днів;

3-тя – 24 хворих, які отримали комплексну терапію: базова терапія та через 7 днів даларгін по 1,0 мл 1 раз на добу в/м – 10 днів і амізон по 1 табл. (0,25 г) 4 рази на добу – 10 днів.

Пацієнти до початку і після закінчення лікування пройшли комплексне клініко-лабораторне обстеження: клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, кал на яйця глистів, МРП, цукор крові за показаннями. Важкість клінічних проявів псоріазу оцінювали за допомогою PASI-індексу до і після закінчення лікування. Всім пацієнтам провели кількісне визначення радіоімунним методом у сироватці крові соматотропного гормону і кортизолу. У 30 хворих дослідили зміни імунного статусу до початку і наприкінці лікування, вивчали показники, які характеризували стан клітинної і гуморальної ланок імунітету і неспецифічну резистентність.

Результати та їх обговорення. Вміст адаптивних гормонів у сироватці крові хворих обстежених груп наведено в табл. 1. В табл. 1 видно виразні зміни показників на відміну від початкового рівня у групи хворих, які отримували комплексну терапію даларгіном і амізоном у порівнянні з хворими 1-ї групи, які отримали базову терапію. Менша різниця показників спостерігається між пацієнтами 2-ї та 3-ї груп. Даларгін дійсно посилює активність антистресової системи і зменшує стан стресу. Ці дані збігаються з даними інших авторів. Темп нормалізації ендокринної системи під впливом даларгіну більш виразний. Завдяки тому, що даларгін нормалізує ключовий ланцюг патогенезу псоріазу, його обрано для патогенетично обґрунтованої комплексної схеми лікування хворих на псоріаз.

Клінічно у хворих, які отримали комплексну терапію (3-тя група), значно поліпшився загальний стан, скоріше наступив регрес елементів висипання, значно зменшився PASI-індекс у порівнянні з хворими із інших груп. В результаті комплексної терапії зменшились ШОЕ і кількість лейкоцитів, які були декілька збільшеними на початку лікування. Повне клінічне одужання в 2-й та 3-й групах спостерігалось у 23 пацієнтів (52 %), поліпшення – у 21 (48 %) на відміну від 1-ї групи, де спостерігалися на-

Таблиця 1. Вміст адаптивних гормонів у динаміці лікування хворих на псоріаз ($M \pm t$)

Показник	Період лікування	Групи хворих		
		1-ша	2-га	3-тя
Соматотропний гормон, нг/мл ²	До	2,40±0,20	2,40±0,20	2,40±0,20
	Під час	2,80±0,40	6,30±0,51	8,25±0,71
	Після	3,32±0,40	4,80±0,80	5,20±0,50
Кортизол, нмоль/л	До	165,60±10,50	165,60±10,50	165,60±10,50
	Під час	185,40±18,60	293,76±25,12	402,12±32,30
	Після	201,20±26,80	229,80±24,50	309,90±13,30

Примітка. $p < 0,05$.

ступні результати: 33 % – клінічне одужання, 60 % – поліпшення, 7 % – без ефекту.

Отже, під впливом даларгіну спостерігається позитивна клінічна динаміка, відбувається перебудова в ендокринній та вегетативній системах. Виразні зміни показників є системними. В їх основі лежить послаблення активності механізму стресу і помітне поліпшення активності антистресової системи.

У хворих на псоріаз відмічаються зміни імунного статусу, які проявляються порушенням взаємодії імунокомпетентних клітин: пригніченням Т- і В-ланок імунітету, збільшенням кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), активацією гуморальної ланки імунітету (табл. 2).

у першу чергу залежить утворення ЦІК при псоріазі. Зниження рівня IgG у сироватці крові після лікування у хворих, які отримували комплексну терапію даларгіном і амізонам, на нашу думку, пов'язане зі зменшенням їх секреції внаслідок зниження гостроти патологічного процесу.

Збільшення в крові Т-супресорів після проведення базового лікування є незначним і може бути пов'язане з відсутністю у цих хворих механізмів, які сприяють пригніченню автоімунних реакцій у шкірі псоріатичної бляшки. Ця думка підтверджується зменшенням ЦІК і підвищенням рівня IgG у крові хворих після лікування засобами базової терапії.

Таблиця 2. Показники імунітету у хворих на псоріаз у динаміці лікування ($M \pm m$)

Імунологічний показник	До лікування	Після лікування		
		1-ша група	2-га група	3-тя група
CD3 ⁺ , %	49,0±2,3*	55,10±0,43*	57,0±2,7*	52,7±2,4*
CD4 ⁺ , %	22,6±1,0	24,2±1,0	26,2±1,0	25,70±1,05
CD8 ⁺ , %	23,1±1,7*	21,0±2,2*	20,8±2,4	24,0±2,5*
CD22 ⁺ , %	8,5±0,8	9,7±1,6	10,1±0,9	9,5±1,4
IgA, г/л	2,2±0,2*	1,9±0,2*	2,0±0,1*	1,8±0,3*
IgM, г/л	1,7±0,4	1,50±0,05	1,4±1,2	1,6±0,1
IgG, г/л	14,2±1,6*	14,4±1,3*	12,2±0,8	14,0±1,4*
ЦІК, у. о.	94,2±10,0*	100,0±12,6*	111,2±12,8*	84,5±9,3*

* p<0,05.

При дослідженні імунного статусу у хворих відзначалося формування надмірної кількості в крові ЦІК, які є природним компонентом складних імунопатологічних процесів при автоімунному стані. Патологічним для автоімунного процесу є виявлення антинуклеарних факторів, більшість яких належить до імуноглобулінів класу G. У досліджуваних хворих відзначалося вірогідне збільшення концентрації IgG у сироватці крові, яке було особливо вираженим під час прогресуючої стадії псоріазу. Від цих антитіл

При аналізі імунологічних показників хворих на псоріаз була встановлена асоціація між змінами показників CD4⁺, CD3⁺, CD8⁺, CD22⁺, IgA, IgM у динаміці лікування у пацієнтів усіх трьох груп. Коливання цих показників відбувалися в одному напрямку, незалежно від терапії, що проводилася. На нашу думку, це закономірно, оскільки поряд із нормалізацією імунологічних показників у хворих, які отримували терапію даларгіном і амізонам та базову терапію, було виявлено поліпшення в різній мірі процесу одужання.

Література

1. Полканов В.С. Состояние эндогенной опиатной системы при псориазе. Вестн. дерматол. и венерол. 1992; 1: 26–28.
2. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение. Иммунология 1999; 1: 14–17.
3. Силина Л.В. Изменения содержания адаптивных гормонов и опиоидных пептидов под влиянием даларгина у больных псориазом. Рос. журн. кожн. и венерич. болезней 2003; 1: 41–44.
4. Барабанчик Т.В. Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета относительно нарушений со стороны вегетативной нервной системы у больных псориазом. Тез. науч. работ 7-го Всерос. съезда дерматовенерологов. Дерматология. М., 2001. 1: 152.
5. Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю., Абдуллаева А.Е. и др. Комплексная иммуномодулирующая терапия больных псориазом. Рос. журн. кожн. и венерич. болезней 2001; 1: 14–16.
6. Левин М.М., Чернышов И.С., Шубик В.М. и др. Характеристика аутоиммунных процессов при псориазе. Вестн. дерматол. и венерол. 1995; 3: 29–32.

7. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 368 с.

НАРУШЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ И СИСТЕМЫ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И КОРРЕКЦИЯ ВЫЯВЛЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Е.И. Добржанская

Изучены изменения концентрации адаптивных гормонов (кортизола и соматотропного гормона) и состояние иммунного статуса у больных псориазом в динамике комплексного лечения, включающего терапию даларгином и амизоном. Проанализирована эффективность этого лечения.

Ключевые слова: псориаз, адаптивные гормоны, иммунный статус.

NEUROENDOCRINAL CONTROL AND IMMUNE STATUS DISTURBANCE IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND CORRECTION OF CHANGES WHICH WAS DETECTION

E.I. Dobrzhanska

Changes in the concentrations of adaptive hormones (cortisol, somatotropic hormone) and immune status were studied in patients with psoriasis during complex therapy, including the administration of dalargin and amizon. The efficiency of this treatment was also evaluated.

Key words: psoriasis, adaptive hormones, immune status.

Поступила 20.11.07

СУДОВО-МЕДИЧНА ДІАГНОСТИКА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН У НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗАХ У ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ ПЕРІОДІ В ЗАГИБЛИХ

Ю.В. Довженко

Харківський національний медичний університет

Вивчено відмінності морфофункціональних змін у структурах надниркових залоз у посттравматичному періоді у загиблих від механічної травми та виявлено варіанти гістологічної картини морфофункціональних змін в цій ендокринній залозі для встановлення тривалості посттравматичного періоду у загиблих від механічної травми.

Ключові слова: *посттравматичний період, надниркові залози, морфофункціональний стан.*

При механічній травмі система мікроциркуляції однією з перших утягується в патологічний процес [1–5]. Дослідження стану мікроциркуляції не тільки травмованих, але й інтактних органів, у тому числі ендокринних залоз, має важливе значення для оцінки прижиттєвості і давності ушкоджень [6]. Надниркові залози беруть активну участь у загальній реакції-відповіді організму на зовнішні пошкоджуючі фактори.

В науковій літературі є дані про морфологічні зміни в надниркових залозах, що розвиваються після кровотрати, інтоксикації та інших патологічних процесів. Ще А.А. Богомолец у 1909 р. вказав, що повне вилучення надниркових залоз значно знижує стійкість тварин як до травми, так і до дії інших чинників зовнішнього середовища. Пізніше, у 1918 р., У. Кенноном були проведені перші спеціальні дослідження щодо ролі ендокринних залоз, зокрема порушення функції мозкової речовини надниркових залоз у розвитку шоку. При різних негативних емоціях і травмі спостерігається підвищення виділення залозами адреналіну, що відіграє певну роль у виникненні порушень кровообігу. Відомий також постулат Г. Сел'є (1930-ті роки) про значення гормонів кори надниркових залоз при стресовому стані і формуванні загального адаптаційного синдрому для відновлення порушеного гомеостазу [7].

Динаміку морфологічних і деяких біохімічних (макро- і мікроелементи) змін у надниркових залозах при черепно-мозковій травмі вивчала К.І. Хижнякова [2]. Експериментально було виявлено, що динаміка морфофункціональної активності надниркових залоз має двофазний характер: первинне підвищення функції коркової речовини змінюється зниженням до 15–16 год, а потім спостерігається підймання. Через кілька днів в одних випадках відзначається зниження

їх секреторної діяльності, в інших – поступове підвищення. Основна увага приділялася корковій речовині надниркових залоз, тоді як зміни в мозковій речовині реєструвалися попутно [2]. Однак участь гормонів мозкової речовини (адреналіну і норадреналіну) у стресовій відповіді, як відомо, також є ключовою [8]. Крім того, нейроендокриноцити мозкової речовини у більшому ступені, ніж кортикоцити, що продукують гормони-стероїди, змінюють об'єм і ступінь еухромності ядра в залежності від морфофункціональної активності, тому що продукують речовини білкової природи. Отже, об'єктивним морфологічним критерієм, що відображує ступінь стресового «навантаження», у нашому дослідженні обраний морфометричний показник «площа ядра» нейроендокриноцитів мозкової речовини.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на основі аналізу даних судово-медичного дослідження (експертизи) 50 трупів осіб у віці від 12 до 86 років, що загинули протягом 7 днів після транспортної і побутової механічної травми з вилученням секційного матеріалу. Смерть потерпілих у більшості випадків наставала до надання їм медичної допомоги. У трупів вилучали надниркові залози, зважували, фіксували в 10%-вому нейтральному формаліні, заливали в парафін і цelloїдин. У цілому було виготовлено 50 блоків, з них приготовано 153 мікроскопічні препарати, які фарбували гематоксиліном і еозинном, пікрофуксином по ван Гізону (для виявлення зрілих інтерстиціальних колагенів, нагромадження яких у стромі свідчить про наявність склерозу в органі), галоціаніном по Ейнарсону (для виявлення сумарних нуклеїнових кислот у ядрі і цитоплазмі клітин), суданом IV (для виявлення запасів холестерину в ендокриноцитах кори надниркових залоз) і досліджували в мікроскопі Zeiss 14

зі збільшенням у 400 разів. Для підвищення об'єктивності дослідження використовували метод комп'ютерної морфометрії. Для оцінки морфофункціональної напруженості ендокринних структур використовували каріометрію: вимірювали площу 40–50 ядер ендокриноцитів мозкової речовини надниркових залоз на мікроскопі Olympus BX-41 (Японія). Для визначення середньої величини показників та їх похибки був застосований метод варіаційного аналізу. Проводився імуноферментний аналіз для визначення концентрації кортизолу в сироватці крові (ТОВ «Хема-Медиа», Москва). Морфофункціональний стан надниркових залоз оцінювали в динаміці після одержання смертельної травми потерпілими у тверезому стані, у стані легкого і середнього ступеня алкогольної інтоксикації (група А) та важкого і сильного алкогольного сп'яніння (група В). Маса окремої залози варіювалась в межах 2,6–15,8 г і в середньому дорівнювала $(8,68 \pm 0,30)$ г.

Результати. У постраждалих із групи А, смерть яких настала практично відразу, в мозковій речовині надниркових залоз відсутні морфологічні ознаки стимуляції продукції катехоламінів. У той же час показником посилення синтезу катехоламінів у клітинах, а також і виведення їх у кров є зменшення площі ядер клітин (таблиця), компактне розташування хроматину. Ядра темні (гетерохромні), з домінюванням у цитоплазмі прозорих вакуолей, що містять запас інкрету. Цитоплазма має невеликий обсяг, парануклеарно і між вакуолями – високу оптичну щільність – $(0,98 \pm 0,01)$ ОД при фарбуванні галоціаніном на нуклеїнові кислоти. Останнє може бути зумовлено компактним розміщенням рибосом, які знаходяться у стані «спокою».

Площа ядер мозкової речовини надниркових залоз у загиблих від механічної травми, $(M \pm m)$ мкм²

Тривалість посттравматичного періоду	Площа ядер ендокриноцитів у групах	
	А	В
Смерть, яка настала практично відразу	$17,30 \pm 0,08$	$19,40 \pm 0,09^*$
20–30 хв	$18,90 \pm 0,09$	$20,10 \pm 0,11^*$
1–2 год	$20,60 \pm 0,10$	$20,80 \pm 0,13$
~1 доба	$19,10 \pm 0,11$	$19,50 \pm 0,10$
~2 доби	$14,04 \pm 0,50$	–

Примітки: 1. * $p < 0,05$; достовірність при порівнянні з групою А.

2. Різниця з попереднім терміном у кожному стовпчику достовірною.

У випадках із «вмиранням» після травми протягом 20–30 хв у клітинах мозкової речовини надниркових залоз різко зменшується кількість прозорих вакуолей з інкретом, тобто відбувається аварійний викид інкрету в кров (рис. 1, 2). Одночасно з'являються ознаки підвищення синтезу гормонів: збільшується площа ядер, наростає об'єм невакуолізованої цитоплазми, що має зменшену оптичну щільність при фарбуванні галоціаніном $[(0,89 \pm 0,02)$ ОД].

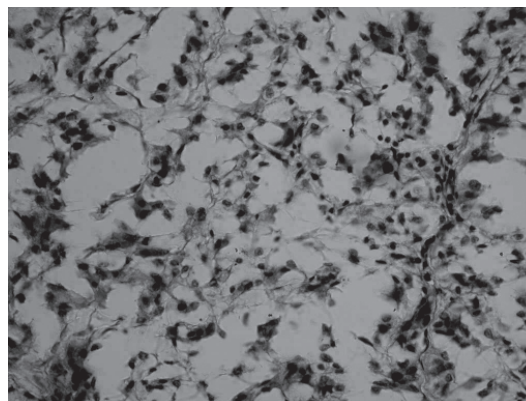


Рис. 1. Мозкова речовина надниркової залози нейроендокриноцитів із запасом інкрету (цитоплазма – прозора вакуоль) і нейроендокриноцитів, що включилися в активний синтез (укрупнення ядра, еозинофільна цитоплазма), постраждалого 50 років, що помер через 20 хв після травмування. Фарбування гематоксиліном і еозином, $\times 400$

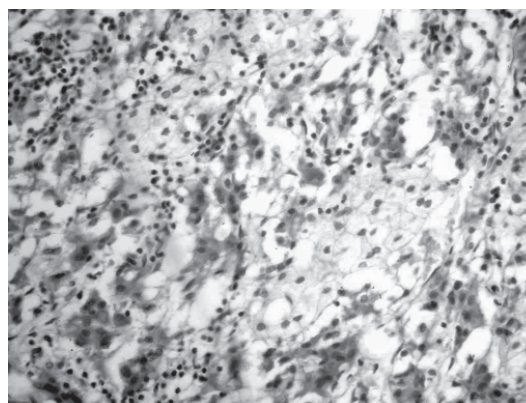


Рис. 2. Цитоплазма активованих нейроендокриноцитів зі збільшеним вмістом РНК, поодинокими апоптозними тільцями постраждалого 50 років, що помер через 20 хв після травмування. Фарбування галоціаніном по Ейнарсону, $\times 400$

Такий стан клітин мозкової речовини надниркових залоз можна пояснити тим, що рибосоми розміщуються менш компактно. Однак їх значна проліферація ще не має місця, тоді як ядро значно активізувалося. У періоді 1–2 год життя після одержання травми відбувається зростання обсягу РНК-вміщуючої цитоплазми та вмісту РНК – $[(0,96 \pm$

0,01) од. опт. щільн.], рис. 3. Середні розміри ядер дещо збільшуються (таблиця). При цьому частина клітин має великі світлі ядра. Інша частина клітин знаходиться в перед-апоптозному стані, а площа їх ядер зменшується. Методика фарбування препаратів галоціаніном по Ейнарсону виявилася дуже зручною для виявлення апоптозних тіл не лише в міжклітинному просторі, але й у цитоплазмі незмінених нейроендокриноцитів, що здійснюють фагоцитоз «уламків» загиблих шляхом апоптозу нейроендокриноцитів. У надниркових залозах осіб, що померли через кілька годин (2-га половина доби або ~1-ша доба) після одержання тяжкої механічної травми, виявляється різке зменшення загального об'єму мозкової речовини, поява порожнеч між нейроендокриноцитами. Відзначається деяке зменшення розмірів ядер ендокриноцитів без формування запасу гормонів при зниженні інтенсивності синтезу гормону – вміст РНК у цитоплазмі зменшується [$D=(0,87\pm 0,01)$ од. опт. щільн.], і уповільнення процесу апоптозу. Такий стан можна пояснити зниженням потреби організму, що відбувається в даному тимчасовому інтервалі і, значить, зниженням продукції катехоламінів наднирковими залозами постраждалого.

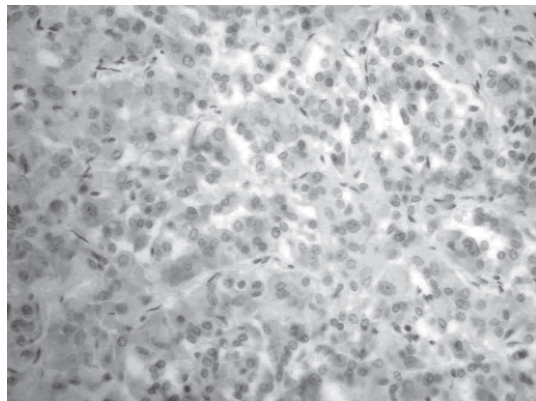


Рис. 3. Мозкова речовина надниркових залоз (великі ядра, еозинофільна цитоплазма) з різким підвищенням морфофункціональної активності нейроендокриноцитів постраждалого 52 років, що помер через ~1 год після травмування. Фарбування гематоксиліном і еозином, $\times 400$

У випадках декількох (2–6) днів життя осіб після травми кількість нейроендокриноцитів у мозковій речовині надниркових залоз продовжує зменшуватися. Ядра клітин маленькі (таблиця) і темні, вакуолі відсутні, цитоплазма малооб'ємна, вміст РНК низький [$D=(0,80\pm 0,002)$ од. опт. щільн.]. Це можна розцінити як одну з ознак сформованої надниркової недостатності.

У постраждалих у стані легкого і середнього ступеня алкогольного сп'яніння дина-

міка змін морфофункціонального стану нейроендокриноцитів мозкової речовини надниркових залоз практично не відрізняється від такої у тверезих, хоча при порівняльному аналізі можна говорити про деяке гальмування активації нейроендокриноцитів, що може бути зумовлено знеболюючою дією алкоголю.

Більшість із постраждалих у стані алкогольного сп'яніння мали сильний і тяжкий ступінь алкогольної інтоксикації (група В). Особливістю перебігу їх ураження є швидко-наступаюча смерть: більшість з них померли чи практично відразу, чи протягом півгодини після травми. По одному випадку смерть настала через 1 год, 2 год і 2 доби.

Мікроскопічною особливістю випадків із середньою і тяжкою алкогольною інтоксикацією є більш активний морфофункціональний стан нейроендокриноцитів надниркових залоз осіб, що померли практично відразу (таблиця) у порівнянні з випадками загибелі тверезих потерпілих. Останнє пояснюється розвитком стресу в людини вже у відповідь на алкогольну інтоксикацію вказаних ступенів інтенсивності.

Як наслідок напруженого початкового стану нейроендокриноцитів, відбувається швидка вичерпаність морфофункціональних можливостей багатьох з них з наступним розвитком масового апоптозу і, можливо, надниркової недостатності. Необхідно також відзначити, що морфофункціональний стан кори надниркових залоз, зокрема пучкової зони, яка продукує і один з найважливіших стрес-організуючих гормонів – кортизол, змінюється одночасно зі змінами нейроендокриноцитів мозкової речовини у динаміці. У постраждалих, які загинули достатньо швидко від механічної травми, спонгіоцити в більшості мають дрібні темні ядра, цитоплазма вакуолізована, а фарбування криостатних зрізів суданом IV свідчить про мозаїчність завантаженості цитоплазми запасними ліпідами від сильної до середньої вираженості (рис. 4), тобто має місце початковий помірний морфофункціональний стан пучкової зони кори надниркових залоз.

У перші 20–30 хв після смертельної травми виявляється значне зменшення вмісту ліпідів у цитоплазматичних вакуолях спонгіоцитів, збільшення розмірів ядер. У загиблих через 1–2 год після травмування великі ділянки пучкової зони зовсім не містять ліпідів, тобто цитоплазма є еозинофільною, з високим вмістом РНК. При цьому часто відзначається наявність вогнищ цитолізу і апоптозних тіл (рис. 5), що свідчить про «зношеність» великої кількості спонгіоцитів. У подальші терміни (2 і 6 діб) пучкова зона над-

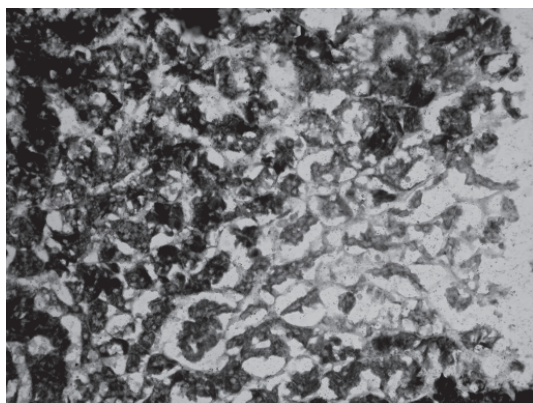


Рис. 4. Цитоплазма пучкової зони кори надниркової залози з ділянками середнього і сильного насичення ліпідами при швидкій смерті постраждалого 42 років. Фарбування суданом IV, $\times 200$

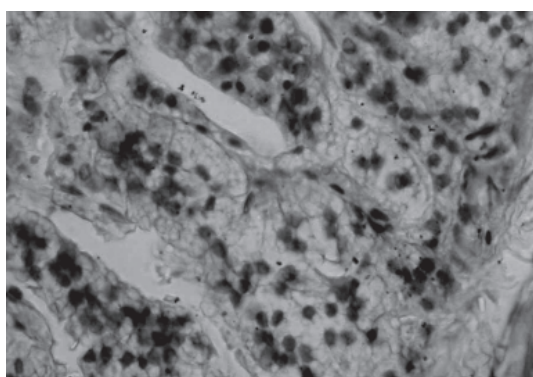


Рис. 5. Кора надниркових залоз з численними апоптозними тільцями у постраждалого 65 років, що помер через 2 год після травми. Фарбування галоціаніном по Ейнарсону, $\times 1000$

ниркових залоз виявляється вузькою, тобто складається з меншої кількості спонгіоцитів. Їх морфофункціональна напруженість так само знижується (ядро дрібне, темне; знижується вміст РНК, підвищуються запаси ліпідів у цитоплазмі).

У 19 випадках, коли це виявилось можливим, кров брали з порожнини серця. Час, що пройшов від моменту смерті до взяття крові, в абсолютній більшості випадків тривав не більше 10 год.

Концентрація кортизолу в крові тільки в частині з цих випадків прямо і сильно корелювала з морфофункціональною активністю кори надниркових залоз. При цьому у випадках, коли постраждалі загинули дуже швидко, практично в момент одержання травми, концентрація кортизолу в крові була на рівні нижньої границі норми (до 430 нм/л). У випадках смерті, яка настала практично відразу, тобто в перші хвилини після травми, вже відбувається різке підвищення цього показника до ~ 500 нм/л, а у загиблих через 20–30 хв – до ~ 700 – 750 нм/л. У частині випадків

цей показник виявився на рівні нижньої границі норми чи навіть нижче, хоча було відомо, що постраждалі вмерли через 20 і 30 хв, 1 і 2 год після травми. Причиною розвитку подібної гіпокортизолемії, можливо, став декомпенсований стан кори надниркових залоз: мікроскопічно виявлено її високий морфофункціональний стан. Але загальний результат функціонування всіх спонгіоцитів виявився недостатнім, щоб задовольнити потреби тканин-мішеней. Декомпенсація пучкової зони кори надниркових залоз частіше зустрічалася при сильному і тяжкому алкогольному сп'янінні. Очевидно, рівень кортизолемії міг би бути критерієм визначення тривалості посттравматичного періоду, але тільки у випадках збереження наднирковими залозами адаптаційних можливостей. Морфофункціональний аналіз паренхіми надниркових залоз у поєднанні із гістохімією і каріометрією є більш прийнятним, тому що може використовуватися без обмежень.

Висновки

Мікроскопічним і морфометричним дослідженням мозкової речовини і пучкової зони кори надниркових залоз осіб, що одержали механічну травму і померли в різні строки, виявлено морфологічні ознаки розгортання стрес-реакції у вигляді стимуляції морфофункціональної активності їх клітин. Процес активації мозкової речовини надниркових залоз є двофазним: спочатку відбувається аварійний викид гормонів, потім швидка стимуляція роботи органел, що є в наявності, та синтез нових органел.

Процес активації нейроендокриноцитів мозкової речовини і спонгіоцитів пучкової зони кори надниркових залоз також протікає аналогічно такому в пінеалоцитах і АКТЦ.

Мікроскопічними особливостями стану спонгіоцитів є збіднення цитоплазми ліпідними вакуолями, що містять холестерин – матеріал для синтезу кортизолу. Для нейроендокриноцитів мозкової речовини характерною ознакою є зникнення прозорих (гематоксилін і еозин) вакуолей з їх цитоплазми, але вміст цих вакуолей – безпосередньо моноаміни адреналін і норадреналін.

Морфофункціональний стан нейроендокриноцитів мозкової речовини надниркових залоз є більш придатним критерієм для рішення питання про смерть постраждалого, що настала практично відразу, ніж морфофункціональний стан кори надниркових залоз.

У разі смерті потерпілого через 20–30 хв після травмування відбуваються викид гормонів із запасних вакуолей і активація синтезу спочатку в активних клітинах, а потім «зникнення» так званих нефункціонуючих

пінеалцитів внаслідок переходу їх у розряд активно функціонуючих.

Надактивне функціонування нейроендокриноцитів і спонгіоцитів призводить до «зношеності» багатьох з них і загибелі шляхом апоптозу.

У загиблих у другій половині доби після травми спостерігається висока, але нижча, ніж у період 1–2 год, морфофункціональна напруга клітин надниркових залоз, при цьому в тканині пучкової зони кори і мозковій речовині відбувається зменшення кількості ендокриноцитів. Виявляється повільне зниження величини показника в мозковій речовині, що можна пояснити каріопікнозом у

досить великої кількості «зношених» нейроендокриноцитів. Наприкінці першої доби у померлих відбувається наростання загибелі паренхіматозних клітин надниркових залоз, зокрема спонгіоцитів і нейроендокриноцитів, що сполучається з подальшим зменшенням середньої площі ядра.

Морфологічне дослідження ендокринних залоз є кращим за інші, тому що рівень кортизолемії визначається багатьма факторами, а не тільки активністю його продукції ендокринною залозою. Тяжка і сильна алкогольна інтоксикація постраждалих обумовлює початкову активацію надниркових залоз і швидку подальшу вичерпаність їх структур.

Література

1. Вашетко Р.В., Пронин О.В., Облывач А.В. и др. Морфологические аспекты травматической болезни. Республ. сб. научн. тр. Ленингр. НИИ скорой помощи. Л.: ЛенНИИ скорой помощи, 1985: 73–79.
2. Хижнякова К.И. Динамика патоморфологии черепно-мозговой травмы. М.: Медицина, 1983. 184 с.
3. Пиголкин Ю.И., Шерстюк Б.В. Ранние морфологические изменения спинного мозга при закрытой тупой травме. Суд.-мед. экспертиза 1988; 1: 8–10.
4. Науменко В.Г., Палимпсестова О.А. Судебно-медицинское определение прижизненного или посмертного происхождения повреждений. Суд.-мед. экспертиза 1992; 1: 38–40.
5. Герасименко А.И., Кузнецов О.Г., Зорин Б.Н. Морфологические изменения в сократительном миокарде при внезапной сердечной смерти. Зб. наук. праць ХМАПО. Харків, 2000: 86–89.
6. Пашиян Г.А., Баринев Е.Х. Морфологические особенности микроциркуляторного русла капсулы вилочковой железы в динамике посттравматического периода. Суд.-мед. экспертиза 1995; 3: 15–19.
7. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. Пер. с англ. М.: Медгиз, 1960. 254 с.
8. Гончаров Н.П., Петрова Н.В., Крылин В.В., Колесникова Г.С. Характеристика гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем у больных с осложненной травмой позвоночника. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1996; 122, 11: 568–570.

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В НАДПОЧЕЧНИКАХ В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ У ПОГИБШИХ

Ю.В. Довженко

Изучена динамика морфофункциональных изменений в структурах надпочечников в посттравматическом периоде у погибших от механической травмы и выявлены варианты гистологической картины морфофункциональных изменений в этих эндокринных железах для установления продолжительности посттравматического периода у погибших от механической травмы.

Ключевые слова: *посттравматический период, надпочечники, морфофункциональное состояние.*

JUDICIAL-MEDICAL DIAGNOSTICS OF MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE ADRENAL GLANDS OF VICTIMS DURING THE POSTTRAUMATICAL PERIOD

Yu.V. Dovzhenko

It was studied of the dynamics of morphofunctional changes in structures of adrenal glands during the posttraumatical period for the mechanical trauma victims and revealing of the versions of a histologic picture of morphofunctional changes in these endocrine glands for an establishment of the posttraumatical the period duration for the mechanical trauma victims.

Key words: *posttraumatical period, adrenal glands, the morphofunctional condition.*

Поступила 12.03.08

ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ЛЮДИНИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ВТОМІ

Г.Ю. Пишов

ДУ «Інститут медицини праці АМН України», м. Київ

Наведені дані порівняльного аналізу функціонального стану осіб різних груп напруженої праці та осіб з синдромом хронічної втоми (СХВ). Зроблено висновок про можливість використання СХВ як моделі для вивчення хронічної втоми працюючих. Визначено психофізіологічні показники, які можуть служити маркерами розвитку хронічної втоми працюючих.

Ключові слова: *хронічна втома, передпатологічний стан, напруженість праці, хронічний стрес.*

Проблема хронічної втоми як передпатологічного стану набуває великої актуальності в усьому світі [1–7]. На думку акад. О.О. Наватікіяна [1, 2], хронічна втома можлива при накопиченні несприятливих зрушень у працюючої людини, коли процеси відновлення є недостатніми для повної нормалізації функцій організму і його працездатності. Це дає підставу вважати, що хронічна втома є перевтомою чи передпатологічним функціональним станом. Прояви хронічної втоми малоспецифічні, їх не вдається чітко відмежувати від інших станів за механізмом розвитку, крім того, їх важко диференціювати з доклінічними проявами багатьох захворювань [1, 3]. При хронічній втомі найчастішими є скарги на головний біль, підвищену дратівливість, нервозність, стомлюваність, порушення сну. На жаль, на сьогодні немає чіткого визначення поняття хронічної втоми як функціонального стану працюючих. Ситуація ускладнюється тим, що психоемоційне напруження при виконанні певних робіт може приховувати розвиток хронічної втоми. На фоні напруженої праці в особливих умовах та у разі дії несприятливих чинників приховані розлади накопичуються тривалий час, і вплив незначних провокуючих факторів може призвести до виникнення захворювання, що негативно відбивається на стані здоров'я, якості професійної діяльності [3]. Тому проблема втоми та перевтомлення як підґрунтя до розвитку широкого кола захворювань, особливо в умовах поєднаної дії інформаційного стресу, психоемоційного навантаження та несприятливих чинників оточуючого середовища, є досить важливою [1–5].

Нервово-психічна напруженість розглядається як загальна психофізіологічна реакція, що виникає при зміні стереотипу діяльності. Ця реакція пов'язана з різними емоційними станами і входить у складний ком-

плекс адаптаційних і компенсаторних процесів. Стан нервово-психічної напруженості може виражатися в порушеннях двох форм: за типом наростання збудження або за типом розвитку гальмівних реакцій. Значна нервово-психічна напруженість викликає загальну дезорганізацію поведінки, гальмування раніше вироблених навичок, зниження працездатності, появу вегетативних зрушень, ускладнення в розподілі уваги, інтенсивніше накопичення стомлення [6]. Тому цілком припустимо, що значна інтенсивність виробничих чинників, тобто висока напруженість праці, з великою долею ймовірності може викликати хронічну втому різного ступеня вираженості. Крайнім ступенем такої втоми, або аномально вираженим, може бути функціональний стан, у якому знаходяться пацієнти з граничними психоневрологічними астеничними захворюваннями на початку його розвитку.

Аналіз літератури дозволяє зробити припущення, що деякі патологічні феномени, такі як «вигорання» («burn out»), «кароши» («karoshi»), а також синдром хронічної втоми (СХВ) є не чим іншим, як проявами хронічної втоми, що сформувалась під впливом інтенсивних чинників виробничого середовища [4, 5–8]. Тому СХВ може виступати як модель для вивчення психофізіологічного стану людини з ознаками хронічної втоми. Психофізіологічні показники, що має людина з ознаками СХВ, можуть служити показниками крайнього ступеня втоми працюючих з різною напруженістю праці і різним ступенем розвитку хронічної втоми.

У нашому дослідженні використано модель СХВ, що характеризується надзвичайною вираженістю психічної та фізичної астенії при відсутності інших соматичних і психічних розладів. Метою дослідження було з'ясування функціонального стану пацієнтів

з ознаками СХВ за психофізіологічними показниками та порівняння їх з такими у осіб з високою напруженістю праці.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на базі наукового Центру радіаційної медицини АМН України за участю пацієнтів з ознаками СХВ (33 особи), осіб, що відібрані за професійною ознакою напруженої розумової праці на підприємстві «Украерорух», – авіадиспетчери (164 особи) і інженерно-технічний персонал керування повітряним рухом (ІТП, 26 осіб), а також учасників українських антарктичних експедицій (24 особи).

Попередніми фізіолого-гігієнічними дослідженнями встановлено, що згідно з «Гігієнічною класифікацією праці ...» (2001 р.) праця авіадиспетчера відповідає класу 3.3. за показником напруженості, а праця ІТП – класу 3.1–3.2 в залежності від конкретного робочого місця [9, 10]. Деякі психологічні показники співставлялись також з даними, отриманими у зимівників української антарктичної станції, напруженість праці яких відповідала класу 3.2. Напруженість праці пацієнтів з ознаками СХВ до розвитку захворювання була не нижче класу 3.1. Для визначення СХВ користувались шкалою оцінки синдрому хронічної втоми Гольдштейна та критеріями Холмса [11].

Для оцінки функціонального стану досліджували показники серцево-судинної системи – артеріальний тиск (АТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС) за допомогою приладів «OMRON» (Японія). Варіабельність серцевого ритму (ВСР) вивчали за допомогою холтерівського моніторингу із застосуванням програми «Кардіосенс» фірми «ХАЙ-медика», м. Харків; енцефалографію проводили за допомогою електроенцефалографа тієї ж фірми із застосуванням програми «Нейроком» [12, 13].

Короткочасну пам'ять досліджували за допомогою числових таблиць, переключення уваги – червоно-чорних таблиць Шульте–Платонова, швидкість переробки зорової інформації, загальну кількість переробленої інформації – за допомогою таблиць з кільцями Ландольта [14]. Психоемоційний стан оцінювали за допомогою тесту САН (С – самопочуття, А – активність, Н – настрої), стан особистісної тривожності – за методикою Сплбергера–Ханіна [14, 15], стан хронічної втоми – за тестом В.В. Бойка на професійне «вигоряння» і методом Гордона [16]. Показники біологічного віку, належного біологічного віку і темпів старіння визначали за методикою В.П. Войтенка [17]. Мікроядерний тест – за стандартним методом, електронегативність ядер – за методом В.Г. Шахбазова [18, 19]. При статистичній

обробці використовували t-критерій Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Психофізіологічні показники досліджуваних осіб наведені в табл. 1. Показники АТ, які мали високі розбіжності по всій групі пацієнтів з СХВ, були або низькими, або досить великими, що спонукало нас розділити їх на дві групи. Порівняльний аналіз показав, що АТ впродовж робочої зміни був вищим у осіб з СХВ (153 мм рт. ст.), ніж у авіадиспетчерів (140 мм рт. ст.) і ІТП (145 мм рт. ст.). Отже, пацієнти з СХВ мають або дуже великий або замалий тиск при відносно нормальній ЧСС, що співпадає з даними [12, 20].

У осіб з СХВ показники ТР і HRVTi у порівнянні з віковою нормою, а також з показниками в групах з високою напруженістю праці були суттєво знижені, що вказує на зменшення адаптаційного потенціалу серцево-судинної системи [12]. Можна припустити, що ці показники прогресивно зменшуються в залежності від напруженості праці до наднизьких у пацієнтів з СХВ і, ймовірно, можуть виступати як маркери розвитку хронічної втоми у працюючої людини.

Показники ТР і HRVTi порівняно з віковою нормою були знижені у авіадиспетчерів, аналогічні показники у інженерного персоналу майже відповідали віковій нормі, що характеризує відносно збереження адаптаційного потенціалу. Такі розбіжності в показниках досліджуваних професійних груп можна пояснити різним ступенем напруженості праці та складом виконуваних обов'язків. Тим не менше високі значення показника LF/HF у авіадиспетчерів та інженерного персоналу свідчать про хронічне перенапруження і гіперсимпатикотонію. При цьому цей показник у пацієнтів з СХВ не відрізнявся від вікової норми. Аналіз інтегративних показників біологічного віку і темпів старіння показав, що найвищими вони були в групі пацієнтів з СХВ, у групах осіб з напруженою працею вони значно і вірогідно перевищували вікову норму і також можуть служити маркерами визначення розвитку хронічної втоми.

Інтегративним показником впливу шкідливих факторів на організм можна вважати наявність хромосомних аберацій за мікроядерним тестом букального епітелію [21]. Середня частота мікроядер букального епітелію в популяції становить 1–3 % [21]. Комплексний вплив незвичайних (шкідливих) антарктичних чинників на зимівників призводить до зростання кількості букальних клітин з мікроядрами впродовж експедиції до 4 % [22].

За нашими даними, середнє число клітин з мікроядрами в досліджуваній групі авіадис-

Таблиця 1. Психофізіологічні показники пацієнтів з ознаками СХВ, авіадиспетчерів та інженерного персоналу

Психофізіологічний показник	Пацієнти з СХВ (n=33)	Авіадиспетчери (n=164)	Інженерний персонал (n=26)	Середньопопуляційне значення
ЕНЯ, %	15,2±3,1*	24,3±1,7*	20,9±6,3*	50,9±3,9
МЯТ, ‰	17,3±3,0*	13,8±1,0*	3,6±0,2	1-3
САТ, мм рт. ст.	104,2±4,0* 152,9±5,5*	140,0±4,0*	145,1±2,4*	130,0±0,5
ДАТ, мм рт. ст.	68,3±3,1* 90,9±3,6*	85,0±2,4*	89,5±1,7*	80,0±0,5
ЧСС, уд/хв	72,5±2,9 74,1±3,8	72,5±2,6	76,1±1,7*	70,0±0,5
НБВ, років	49,0±1,5	43,7±0,4	44,7±0,8	42,5±1,5
БВ, років	63,9±2,3	54,0±1,3	55,3±1,0	44,5±0,5
ТС, років	14,5±1,8*	10,2±1,3*	10,6±0,8*	2,0±0,1
HRVTi, 10 ⁻³ с	17,5±2,9*	25,7±5,5*	33,5±1,5*	37,0±0,4
ТР, мс ²	1589±273*	2 560±590	4140±331	3466±162
LF/HF, у. о.	2,8±0,6	5,4±0,6 *	4,40±0,36*	1,7±0,3
КП, у. о.	3,8±0,4*	7,5±0,2	3,9±0,5*	7,9±0,5
Переключення уваги, с	181,7±14,1*	130,2±2,2*	137,8±5,0*	113,8±4,6
ЗКПІ, біт	114,3±5,9*	115,3±2,2*	140,6±5,2	134,7±2,6
ШПІ, біт/с	1,30±0,06	1,10±0,02	1,40±0,06	1,2±0,2
С, у. о.	3,5±0,2*	4,80±0,09*	4,5±0,1*	5,5±0,1
А, у. о.	3,9±0,6*	4,50±0,08*	4,4±0,2*	5,5±0,1
Н, у. о.	4,2±0,2*	5,00±0,07*	5,0±0,2*	5,5±0,1
Тр, у. о.	52,1±1,7*	39,4±0,5*	39,0±1,3	36,5±1,1

Примітки: 1. ЕНЯ – електронегативність ядер; МЯТ – мікроядерний тест; БВ – біологічний вік; НБВ – належний БВ; ТС – темп старіння; HRVTi – загальна ВСР; ТР – загальна потужність спектра ВСР; LF/HF – показник симпатиковагального балансу ВСР; КП – короткочасна пам'ять; ЗКПІ – загальна кількість переробленої інформації; ШПІ – швидкість переробленої інформації; С – показник самопочуття; А – показник активності; Н – показник настрою; Тр – тривожність.

2. * p<0,05.

петчерів складало 13,8 ‰, що значно перевищує середньопопуляційний показник, у групі ІТП виявлено збільшення кількості мікроядер до (3,6±0,2) ‰. З огляду на характер і умови праці авіадиспетчерів та ІТП [9, 10] можна вважати, що на стабільність геному в цих групах впливає висока напруженість праці та психоемоційна напруга. В групі осіб з СХВ цей показник становив (17,3±3,0) ‰, тобто був занадто високим при розвитку втоми після хронічної дії стресорних факторів. За опитувальниками на визначення стану хронічної втоми за Гордоном [20], майже 80 % пацієнтів з СХВ мали надзвичайно високий рівень втоми. Отже, ми вважаємо, що кількість мікроядер також може служити маркером для комплексного визначення формування хронічної втоми під впливом стресорних чинників.

Комплексним показником функціональної активності організму людини вважається також показник електронегативності ядер за В.Г. Шахбазовим [19]. В наших дослідженнях

виявлено значне його зниження у осіб напруженої праці, а також у пацієнтів з СХВ у стані спокою (табл. 1), що може свідчити про зниження адаптаційних функціональних резервів організму та розвиток хронічної втоми.

При аналізі інших психофізіологічних показників виявлено, що при хронічній втомі суттєво зменшується рівень переключення уваги, підвищується тривога й погіршується психоемоційний стан за показниками САН. Співставлення показників проводилося в групах осіб з напруженою працею наприкінці робочої зміни, коли розвивається втома, а пацієнти з СХВ знаходилися у стані спокою у стаціонарі. Показники загальної кількості переробленої інформації та швидкості переробленої інформації в групі авіадиспетчерів, де напруженість праці була найвищою, наближаються до таких у пацієнтів з СХВ. Розвиток втоми при високій напруженості супроводжується також підвищенням тривожності, яка досягає особливо високих значень у осіб з СХВ.

Тривала діяльність людини в Антарктиці пов'язана з перебуванням в особливих умовах, дією несприятливих чинників навколишнього середовища, виникненням десинхронозних розладів, можливим розвитком хронічної втоми та захворювань, тому група зимівників розглядалася як група порівняння для виявлення формування у людини хронічної втоми під впливом екстремальних факторів, тобто в умовах хронічного стресу.

Результати проведених досліджень свідчать про суттєву різницю між показниками біоелектричної активності ЦНС у представників різних груп (табл. 2). Найбільш вагомим було достовірне збільшення потужності

В досліджуваних групах осіб, що мають хронічне напруження (хронічний стрес) під впливом шкідливих чинників, також формуються складові синдрому, але в залежності від напруженості праці та довготривалої дії факторів. Слід зазначити, що формування синдрому «вигоряння» у осіб з СХВ охоплює всі фази, причому їх загальна потужність перевищує таку в інших досліджуваних групах.

Таким чином, можна вважати, що висока напруженість праці може бути підґрунтям для розвитку хронічної втоми працюючих як передпатологічного стану, а відповідні психофізіологічні показники при СХВ – маркер

Таблиця 2. Біоелектрична активність ЦНС у осіб досліджуваних груп, ($M \pm m$) %

ЕЕГ-ритм мозку	Пацієнти з СХВ (n=30)	Зимівники (n=12)	Інженерний персонал (n=24)
δ	21,6 \pm 1,0* [#]	15,3 \pm 1,9*	6,6 \pm 1,0 [#]
θ	25,5 \pm 0,6* [#]	12,8 \pm 1,5*	10,5 \pm 0,8 [#]
α	34,1 \pm 1,4 [#]	41,4 \pm 4,8	46,6 \pm 3,2 [#]
β	18,8 \pm 0,7* [#]	30,5 \pm 2,0*	36,3 \pm 1,7 [#]

Примітка. $p < 0,05$; * достовірність різниці між групою пацієнтів з СХВ і зимівниками; [#] між групою пацієнтів з СХВ та інженерним персоналом.

Таблиця 3. Структура синдрому «вигоряння» в досліджуваних групах, %

Фаза	Складова синдрому	Особі з СХВ	Авіадиспетчери	Зимівники після повернення з Антарктики	ІТП
Напруженості	Сформована	22	11	–	3
	Формується	44	34	15	14
Резистентності	Сформована	63	29	54	20
	Формується	34	39	45	32
Виснаження	Сформована	22	8,5	–	3
	Формується	28	30	23	16

δ -діапазону в осіб з СХВ, що, за даними [20], свідчить про зниження рівня функціонування через порушення енергообміну та розвиток охоронного гальмування в ЦНС. Той же показник вище у зимівників у порівнянні з групою ІТП. При підвищенні рівня повільнохвильової активності можна говорити про зростання рівня гіпоксемії. Для групи пацієнтів з СХВ характерним є вірогідне зменшення потужності в β -діапазоні у порівнянні з іншими групами осіб, що знаходяться у стані втоми, що може свідчити про емоційну апатію, слабкість розумового напруження. Підвищення потужності θ -діапазону у пацієнтів з СХВ може свідчити про розвиток хронічної втоми. Отже, деякі показники ЕЕГ можуть бути враховані як маркери розвитку хронічної втоми під впливом шкідливих факторів.

При аналізі складових синдрому «вигоряння» виявлено, що найвищі показники формування заключної стадії синдрому мають пацієнти з СХВ (майже 50 %), табл. 3.

рами формування хронічної втоми у осіб напруженої праці.

Висновки

1. Показники, що характеризують психофізіологічний стан пацієнтів з синдромом хронічної втоми, мають критично малі значення у порівнянні з такими в групах з різною напруженістю праці.

2. Психофізіологічні показники, які суттєво характеризують функціональний стан пацієнтів з синдромом хронічної втоми – артеріальний тиск, темп старіння, мікроядерний тест, переключення уваги, самопочуття, активність, настрої, тривожність, ритми ЕЕГ та ін., можуть служити маркерами або корелятами при вивченні формування стану хронічної втоми у працюючих.

3. Синдром хронічної втоми, що розвивується в осіб напруженої праці, може служити психофізіологічною моделлю вивчення хронічної втоми як передпатологічного стану, що формується при хронічному стресі.

Література

1. *Навакатилян А.О.* Хроническое умственное утомление и переутомление. Гигиена труда: Республ. межвед. сб. Вып. 22. К.: Здоров'я, 1986: 7–15.
2. *Навакатилян А.О.* Проблема развития предпатологических состояний (перенапряжения и переутомления) под влиянием работы и факторов окружающей среды. Гигиена труда и профзаболевания 1981; 11: 14–18.
3. *Ковалева А.И., Пышинов Г.Ю.* Проблема хронического утомления. Мед. труда и пром. экол. 2001; 11: 1–5.
4. *Окнин В.Ю.* Проблема утомления, стресса и хронической усталости. РМЖ 2004; 12, 5: 1–5.
5. *Manzano G.G.* Occupational disease. Burnout syndrome. Rev. Inform. 2003; 26, 11: 51–54.
6. *Суворов Г.А., Пальцев Л.В., Прокопенко Л.В. и др.* Физические факторы и стресс. Мед. труда и пром. экол. 2002; 8: 1–4.
7. *Maslach C., Schaufeli W.B., Leiter M.P.* Job burnout. Rev. Psychol. 2001; 52, 1: 397–422.
8. *Huibers M., Beurskens A., Prins J. et al.* Fatigue, burnout, and chronic fatigue syndrome among employees on sick leave: do attributions make the difference? Occup. and Environmental Med. 2003; 60: 26.
9. *Ковалева А.И., Чернюк В.И., Пышинов Г.Ю.* Физиолого-гигиеническая оценка характера и условий труда диспетчеров по управлению воздушным движением. Гигиена труда 2004; 35: 276–286.
10. *Пышинов Г.Ю., Чуй Т.С., Высоцкая Л.Г.* Физиолого-гигиенические исследования работников радиотехнического обеспечения управления воздушным движением. Укр. журн. з проблем медицини праці 2005; 3–4: 39–46.
11. *Логановский К.Н.* Синдром хронической усталости – болезнь тысячи наименований. Укр. мед. часопис 1998; 5 (7): 6–16.
12. *Алихтин К.О.* Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в осіб з синдромом хронічної втоми. Укр. журн. з проблем медицини праці 2005; 1: 33–37.
13. *Кудієвський Я.В.* Особенности змін біоелектричної активності головного мозку у зимівників після перебування в антарктичній експедиції. Наук. дослідження в Антарктиці. К., 2006: 152.
14. *Макаренко Н.В.* Теоретические основы и методики профессионального психофизиологического отбора военных специалистов. К., 1996. 336 с.
15. *Райгородский Д.Я.* Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учеб. пособие. Самара: Изд. дом «БАХРА-М», 2002. 672 с.
16. *Гордон Н.* Хроническое утомление и двигательная активность. Пер. с англ. К.: Олимп. лит., 1999. 128 с.
17. *Войтенко В.П., Токарь А.В., Полохов В.В.* Методика определения биологического возраста человека. Геронтология и гериатрия 1984: 133–137.
18. *Ковальова Г.Г., Пышинов Г.Ю.* Інформативність показника електронегативності ядер для оцінки функціонального стану організму та біологічного віку (на моделі авіадиспетчерів): Матер. II Укр. конф. молодих вчених, 13 квітня 2001 р., м. Київ. К., 2001: 7.
19. *Шахбазов В.Г., Григорьева Н.Н., Колупаева Т.В.* Новый цитобиофизический показатель биологического возраста и физиологического состояния человека. Физиология человека 1996; 6, 22: 71–75.
20. *Кудієвський Я.В.* Дослідження особливостей психофізіологічного стану у осіб з синдромом хронічної втоми. Укр. журн. з проблем медицини праці 2005; 1: 38–41.
21. *Афанасьева Е.С., Безруков В.Ф., Моисеенко Е.В. и др.* Цитогенетические методы оценки нестабильности генома участников антарктических экспедиций. Электроника и связь. Науч.-техн. журн. Нац. тех. ун-та Украины «КПИ» 2002; 16: 120–122.
22. *Безруков В.Ф., Моисеенко Е.В., Рушковський Р.С. та ін.* Оцінка рівня нестабільності геному зимівників. Київськ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка. Біологія 2002; 36–37: 19–22.

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ЧЕЛОВЕКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

Г.Ю. Пышинов

Приведены данные сравнительного анализа функционального состояния лиц разных групп напряженного труда и лиц с синдромом хронической усталости (СХВ). Сделан вывод о возможности использования СХВ в качестве модели для изучения хронического утомления работающих. Определены психофизиологические показатели, которые могут служить маркерами развития хронического утомления работающих.

Ключевые слова: хроническое утомление, предпатологическое состояние, напряженность труда, хронический стресс, синдром хронической усталости.

PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATUS OF MAN AT CHRONIC FATIGUE

G.Yu. Pyshnov

In this article the comparative analysis of the functional state of different groups of engaged in the intensive work and persons with the chronic fatigue syndrome (CFS) are presented. The results allow to conclude about the possibility of CFS use as a model in the studying chronic fatigue in workers. Psychophysiological indices, which can serve as markers of development of chronic fatigue in workers, have been defined.

Key words: chronic fatigue, prepathological state, tension of work, chronic stress, syndrome of chronic fatigue.

Поступила 08.02.08

НАПРУЖЕНІСТЬ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ ЛЮДИНИ В АНТАРКТИЦІ

Є.В. Моїсеєнко, В.А. Стежка

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ

Наведено результати поглибленого аналізу лейкограм учасників антарктичної експедиції. Показана динаміка виснаження індивідуальних адаптаційних реакцій людини при тривалому перебуванні на станції. Обговорюються механізми розвитку дизадаптаційних перебудов в організмі людини.

Ключові слова: лейкограма, антарктична станція, зимівники, дизадаптація.

Актуальність використання прогностичних можливостей поглибленого дослідження структури лейкограми визначається тим, що, за сучасними уявленнями, її показники відображують інтегральні характеристики стану деяких гомеостатичних систем організму, зокрема імунної та ендокринної, які приймають безпосередню участь у процесі адаптації [1–5]. Аналіз структури лейкограми дозволяє за допомогою розрахованих індексів співвідношення окремих популяцій лейкоцитів у периферичній крові встановити оптимальний функціональний стан організму, який еволюційно сформований адаптаційними резервами, і прояви дизадаптації. Так, лейкоцитарна формула є замкненою системою відносно різних форм лейкоцитів, які у визначених співвідношеннях складають її норму. Варіації відсоткового вмісту окремих популяцій лейкоцитів, які не виходять за певні межі, у клінічній практиці оцінюються як «нормальна лейкоцитарна формула». Проте навіть незначні зміни їхньої відносної кількості, які виявляються у «нормальній» лейкограмі, дозволяють встановити тенденції до порушень гомеостазу, його напруження, ефективність регуляції і особливості клітинних реакцій захисту організму навіть у практично здорової людини *in situ*. Враховуючи встановлену інформативність і доступність використання динамічних досліджень, аналіз клітинного складу периферичної крові можна вважати перспективним при застосуванні у комплексі з іншими методами для оцінки напруження перебігу адаптаційного процесу в організмі людини. Тому з метою виявлення впливу на людину перебування в Антарктиці використано комплекс кількісних показників якості індивідуальної адаптації, який включає тип індивідуальної адаптаційної реакції (IAP); реакції напруги гомеостазу (PH); наявність клітинних захисних реакцій організму, кількісну і якісну їхню оцінку [1, 6–8].

Матеріал і методи. Виконано моніторинг клітинного складу периферичної крові і поглиблений аналіз лейкограм 22 кандидатів на довгострокове перебування в Антарктиці та 11 членів екіпажу антарктичної станції. Обстежувані – чоловіки віком 35–45 років. Дослідження проводили до і після перебування в умовах Антарктики та протягом року під час зимівлі.

Дослідження включало:

- визначення абсолютного вмісту лейкоцитів у периферичній крові та структури лейкограми, мікропошкоджень ядер (фрагментація, вакуолізація) та цитоплазми (зернистість, вакуолізація) в окремих клітинних популяціях;
- виявлення, кількісну і якісну характеристику клітинних реакцій специфічного і неспецифічного захисту організму за індексами співвідношення популяцій лейкоцитів у периферичній крові; нейтрофіли/лімфоцити (СНЛ), нейтрофіли/моноцити (СНМ), лімфоцити/моноцити (СЛМ), лімфоцити/еозинофіли (СЛЕ);
- встановлення за абсолютним вмістом лейкоцитів і відносним вмістом окремих їхніх популяцій у периферичній крові IAP з виділенням наступних типів: реакції тренування (РТ), спокійної активації (РСА), підвищеної активації (РПА), переактивації (РП), стану гострого (ГС) і хронічного (ХС) стресу (табл. 1);
- виявлення, кількісну і якісну характеристику реакції напруги гомеостазу за абсолютним вмістом лейкоцитів і відносним вмістом популяцій еозинофілів, моноцитів, молодих і зрілих форм нейтрофілів, лімфоцитів у периферичній крові (табл. 2);
- індивідуальний, узагальнений (груповий, популяційний) і зіставлений (міжгруповий, міжпопуляційний) математичний і статистичний аналіз результатів у межах популяції обстежених для формування висновку про стан адаптації, наявності та вираженості екзогенного впливу на них.

Таблиця 1. Критерії визначення типу індивідуальної адаптаційної реакції (ІАР)

ІАР	Показники крові					
	вміст лейкоцитів, $n \cdot 10^9$ /л	лейкограма, %				
		еозинофіли	паличкоядерні	сегментоядерні	лімфоцити	моноцити
Норма (N)	4–8	1–6	1–2	58–60	28–33	4–7
Тренування (РТ)	N	N	N	≥ 60	21–27	N
Спокійної активації (РСА)	N	N	N	≤ 58	28–33	N
Підвищеної активації (РПА)	N	N	N	$\downarrow N$	> 33	N
Переактивації (РП)	N	N	N	$\downarrow N$	> 40	N
Стан гострого стресу (ГС)	> 8	0	N, $\uparrow N$	$\uparrow N$	< 20	N, $\uparrow N$
Стан хронічного стресу (ХС)	< 4	0, N, $\uparrow N$	N, $\uparrow N$	$\uparrow N$	< 20	N, $\downarrow N$

Примітки: 1. 0 – відсутність клітин у крові.

2. Жирним шрифтом виділені найбільш важливі показники для визначення типу ІАР.

3. $\uparrow N$, $\downarrow N$ – відповідно збільшення та зменшення показника відносно норми.

Таблиця 2. Критерії визначення клітинних реакцій напруги гомеостазу

Реакції напруги гомеостазу (РН)	Вміст популяції клітин у периферичній крові
РН1	Моноцити, $> 7\%$
РН2	Моноцити, $< 4\%$
РН3	Еозинофіли, $< 1\%$
РН4	Еозинофіли, $> 6\%$
РН5	Лейкоцити, $< 4 \cdot 10^9$ /л
РН6	Лейкоцити, $> 8 \cdot 10^9$ /л
РН7	Зсув формули вліво
РН8	Зсув формули вправо
РН9	Базофільна зернистість

При проведенні досліджень дотримувалися положень Конвенції з біоетики Ради Європи (1997 р.), протоколи дослідження були затверджені Комітетом з біомедичної етики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Результати та їх обговорення. Встановлена наявність фізіологічних ІАР тільки у 31,8 % кандидатів від когорти обстежених. Із них РСА виявлена у 18,2 % і РПА – у 13,6 % осіб. Нефізіологічні ІАР організму у вигляді РТ виявлені у 27,3 %, РП – у 13,6 %, стресорний стан організму – у 27,3 % обстежених (18,2 % – гострий і 9,1 % – хронічний) [7, 9].

Реакції напруги гомеостазу, які відображують ефективність його регуляції, виявлені тільки у (60,0 \pm 11,0) % обстежених кандидатів, що склало по когорті 0,73 на 1 особу. У 50,0 % обстежених вони були представлені РН1 (відносний моноцитоз, $> 7\%$), яка у 15,0 % з них поєднувалася з РН5 (лей-

копенія, $> 4 \cdot 10^9$ /л). У 10,0 % обстежених виявлено РН6 (лейкоцитоз, $> 8 \cdot 10^9$ /л).

За індексами співвідношення популяцій лейкоцитів у периферичній крові в когорті обстежених переважали клітинні реакції неспецифічного захисту (СНЛ = 2,7 \pm 0,5 проти 1,8 \pm 0,1 у контролі; $p < 0,1$) внаслідок активації макрофагального клітинного пулу (СНМ = 8,5 \pm 0,8 проти 24,1 \pm 1,9 у контролі; $p < 0,01$) з включенням афекторного ланцюга імунної відповіді (СЛМ = 3,5 \pm 0,4 проти 13,5 \pm 1,1; $p < 0,01$) і відносним переважанням формування гіперчутливості уповільненого типу (СЛЕ = 15,6 \pm 2,0 проти 21,6 \pm 2,3 у контролі; $p < 0,05$). При цьому у 70,0 % обстежених реєструвалося збільшення СНЛ і зниження СЛЕ та у 30,0 % зниження СНЛ і збільшення СЛЕ, тоді як у 100 % з них виявлено зниження СНМ і СЛМ. Тобто на етапі відбору в когорті обстежених кандидатів переважали особи з нефізіологічними ІАР [(68,2 \pm 9,9) % проти (31,8 \pm 9,9) %; $p < 0,05$], низькою ефективністю регуляції гомеостазу і сформованими захисними реакціями, серед яких переважали клітинні реакції неспецифічного захисту внаслідок макрофагального ланцюга із включенням їхньої антиген-презентуючої функції (афекторний ланцюг імунної відповіді) та переважним формуванням у них гіперчутливості уповільненого типу.

Через місяць проведено повторне визначення ІАР у відібраних за результатами медичного огляду і психофізіологічного тестування кандидатів на довгострокове перебування в Антарктиці перед переїздом на станцію «Академік Вернадський». Воно ставило за мету оцінити результати відбору зимівників, вплив на них передекспедиційної підготовки, а також використати ці результати у

подальшому як базові для визначення особливостей впливу факторів тривалого перебування на антарктичній станції на функціональний стан організму людини. Визначення ІАР проводилося о 9-й годині в два терміни – за київським часом і часом на антарктичній станції.

Нефізіологічні ІАР на 9-ту годину за київським часом виявлено у (54,6±15,0) % осіб. Із них РТ – у 27,3 %, РП – у 18,2 %, ГС – у 9,1 % обстежених. Фізіологічні ІАР встановлені у (45,4±15,0) %, $p > 0,05$, обстежених і представлені виключно РПА. В цілому когорта відібраних осіб характеризувався дещо кращою індивідуальною адаптованістю, у 9,1 % осіб спостерігалася поліпшення ІАР. Якщо співвідношення установлених ІАР серед учасників експедиції на етапі відбору було РТ=РСА>РП=ГС>ХС, то перед експедицією воно було кращим – РПА>РТ>РП>ГС. Слід відзначити, що все ж 54,6 % учасників експедиції, які були відібрані за результатами медичного обстеження та психофізіологічного тестування з попередньої когорти кандидатів, були з нефізіологічними ІАР. Досить низькою була в учасників експедиції і ефективність регуляції гомеостазу – реакцію напруги виявлено тільки у 63,6 % з них, їхня питома вага складала 0,7 на 1 особу. У 36,4 % обстежених виявлено РН1 (моноцитоз), у 18,2 % – РН2 (моноцитопенія) та у 27,3 % – зсув лейкограми вліво. За індексами співвідношення популяцій лейкоцитів у периферичній крові в регуляції гомеостазу приймали участь клітинні захисні реакції з включенням макрофагального ланцюга (СНМ=9,5±2,0; $p < 0,001$) і афекторного ланцюга імунної відповіді (СЛМ=5,4±0,6; $p < 0,001$) на фоні збалансованості клітинних реакцій специфічного і неспецифічного захисту (СНЛ=1,7±0,2; $p > 0,5$) і співвідношення між формуванням гіперчутливості термінового і уповільненого типу (СЛЕ=18,0±3,8; $p > 0,5$). СНЛ було зниженим проти норми у 63,6 % учасників експедиції, а у 36,4 % – збільшеним. СЛЕ знижене у 27,3 % та підвищене у 72,7 % обстежених. При цьому у 100 % учасників експедиції СНМ і СЛМ були зниженими.

На 9-ту годину ранку за часом антарктичної станції (за київським часом уночі) серед учасників експедиції у вихідному стані фізіологічні ІАР виявлено у (55,5±15,0) % осіб (РСА у 22,2 %, РПА у 33,3 %). Нефізіологічні ІАР встановлено у (44,4±15,0) % осіб, $p > 0,5$. Співвідношення ІАР на 9-ту годину за київським часом – РПА>РТ>РП>ГС, а за таким же часом на антарктичній станції – РПА>РСА=РТ=РП. Тобто спостерігалася незначна різниця в індивідуальній адаптова-

ності обстежених учасників експедиції у ці часові терміни. Проте слід відзначити наявність у частини обстежених у нічні години за київським часом найбільш фізіологічної ІАР – РСА та відсутність стресорного стану. Ефективність клітинних механізмів регуляції гомеостазу була аналогічною такої у вранішні години за київським часом: РН виявлено у 72,7 % обстежених (питома вага 0,8 на 1 особу), знижені СНМ (11,6±1,2; $p < 0,01$) та СЛМ (7,1±1,1; $p < 0,01$) при нормальних величинах СНЛ (1,8±0,2; $p > 0,5$) та СЛЕ (21,8±4,0; $p > 0,5$).

Отже, у вихідному перед експедицією стані у її учасників виявлялася висока частота нефізіологічних ІАР як за київським [(54,6±15,0) %], так і за вранішнім часом на станції [(44,4±15,0) %]. Ефективність клітинних реакцій регуляції гомеостазу у відібраних учасників експедиції була зниженою (питома вага РН на 1 особу 0,7–0,8) і виявлялася тільки у 63,6–72,7 % з них. У ній приймали участь клітинні захисні реакції за участю макрофагального пулу з включенням афекторного ланцюга імунної відповіді на фоні збалансованості клітинних реакцій специфічного і неспецифічного захисту та співвідношення між формуванням гіперчутливості термінового і уповільненого типу. Суттєвої різниці в цих показниках в залежності від терміну дослідження (вранішній київський або антарктичний час) не виявлено.

Оцінка ІАР у учасників експедиції була продовжена на два тижні після прибуття на антарктичну станцію. За перший тиждень перебування на станції співвідношення ІАР за київським вранішнім часом (на станції ніч) було наступним: РП>РСА>РПА=РТ, а між фізіологічними і нефізіологічними – (45,4±15,0) % проти (54,6±15,0) %, що не відрізнялося від вихідного стану. Співвідношення ІАР на 9-ту годину на станції (за київським часом ніч) склало РСА>РПА>РП, а між фізіологічними і нефізіологічними – (81,8±11,6) % проти (18,2±11,6) %, $p < 0,001$. При цьому у 20,0 % осіб збереглися фізіологічні та у 10,0 % осіб нефізіологічні ІАР, характерні для 9-ї години за київським часом; поліпшилися ІАР у 60,0 % осіб (перехід від нефізіологічної у фізіологічну); погіршилися – у 10,0 % (перехід від фізіологічної у нефізіологічну). Отже, стан індивідуальної адаптації учасників експедиції у вранішні години на станції кращий, ніж в аналогічний час у Києві.

Через два тижні перебування на станції за вранішнім київським часом у членів експедиції виявлялося (72,7±13,4) % фізіологічних і (27,3±13,4) % нефізіологічних ІАР, $p < 0,05$ (співвідношення РСА>РПА>РТ>РП), а за

вранішнім часом на станції – відповідно $(36,3 \pm 14,5)$ та $(63,7 \pm 14,5)$ %; $p < 0,2$ при співвідношенні $IAR \text{ РП} > \text{РПА} > \text{РТ} > \text{РСА} = \text{ГС}$. При цьому у 20,0 % осіб продовжували зберігатися фізіологічні і у 20,0 % нефізіологічні IAR, характерні для київського часу. Поліпшення IAR спостерігалось у 30,0 % і погіршення також у 30,0 % осіб. За два тижні перебування на станції у 40,0 % осіб збереглися сформовані IAR, у 40,0 % осіб спостерігалось їхнє поліпшення та у 20,0 % – погіршення. Отже, через два тижні перебування на станції в учасників спостерігалось суттєве погіршення стану індивідуальної адаптації. Серед вірогідних причин таких порушень найбільше значення можуть мати біоритмологічні фактори та особливості виробничої діяльності у цей час – розвантаження судна, ремонт обладнання, установка та налагодження приладів тощо.

Подальшим динамічним спостереженням установлено, що у перші три місяці перебування на станції (осінній сезон року в Антарктиці) проходить перебудова добового ритму IAR з київського на антарктичний. Це проявлялося поступовим зменшенням переваги вранці за антарктичним часом у учасників експедиції нефізіологічних IAR над фізіологічними (відповідно співвідношення від 0,88 до 3,00) та, навпаки, зростанням зворотного співвідношення між ними за вранішнім київським часом (співвідношення від 1,50 до 0,40). Ефективність регуляції гомеостазу за питомою вагою реакції напруги була однаково низькою (1,00–1,17). Реакції напруги реалізувалися із переважанням, відповідно, клітинних механізмів за участю молодих форм нейтрофілів (42,8 % осіб) і моноцитів (60,0 % осіб) при однаковій участі еозинофілів (20,0–21,4 % осіб). Протягом зимового сезону на станції стан адаптації та ефективність клітинних механізмів регуляції гомеостазу в учасників експедиції були найкращими, особливо у вранішні години за часом на антарктичній станції (співвідношення між фізіологічними і нефізіологічними IAR досягало 6,03; питома вага РН – 1,66). У весняно-літній антарктичний сезон і до кінця спостереження адаптація учасників експедиції знижувалася, що проявлялося зростанням частоти вияву у них нефізіологічних IAR

(співвідношення 0,5–0,6) і зменшенням ефективності механізмів регуляції гомеостазу (питома вага РН – 0,67–0,73). Останнє свідчило, що за умов перебування на антарктичній станції в учасників експедиції адаптація до нового соціально-екологічного середовища (на 4–5 міс) була лише тимчасовою. Подальше перебування в цих умовах призводило до виснаження адаптаційних механізмів організму і має компенсуватися застосуванням спеціальних засобів профілактики.

Аналогічна програма обстеження була застосована і для групи осіб, що повернулися в Україну після перебування на антарктичній станції. Проведеними дослідженнями на станції перед відбуттям до України фізіологічні IAR виявлено у 55,5 % осіб, нефізіологічні – у 44,4 %, а після прибуття, навпаки, фізіологічні IAR спостерігалися у 44,4 % осіб, а нефізіологічні у вигляді РТ – у 22,2 %, РП – у 33,3 % (усього у 55,6 % обстежених). Через 12 місяців після повернення спостерігалось погіршення стану індивідуальної адаптації у зимівників у порівнянні з вихідним станом (до експедиції).

Висновки

1. Встановлено, що напруженість перебігу адаптаційних процесів в організмі людини відчутно зростає на початковому етапі експедиції і має суто індивідуальний характер.
2. Упродовж тривалого перебування на антарктичній станції динаміка індивідуальних адаптаційних реакцій зимівників характеризується сезонними варіаціями, які свідчать про підвищення напруженості IAR на початку експедиції (осінній період), відносну її стабілізацію взимку, погіршення якості IAR у весняний період з тенденцією збереження високого рівня напруженості IAR до кінця експедиції (літо).
3. Добова та сезонна динаміка лейкограм учасників антарктичної експедиції свідчить про певну роль біоритмологічних факторів у формуванні напруження IAR упродовж зимівлі.
4. По закінченні експедиції проявлялись ознаки виснаження адаптаційних механізмів організму та спостерігалось погіршення стану індивідуальної адаптації зимівників у порівнянні з вихідним станом (до експедиції).

Література

1. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Е., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовск. ун-та, 1990. 233 с.
2. Кундиев Ю.И., Стежка В.А., Крыжановская М.В. и др. Особенности адаптационных реакций у женщин, подвергающихся воздействию неблагоприятных факторов производственной и окружающей среды в сельской местности (медико-биологический мониторинг). Журн. АМН України 1997; 4: 624–643.

3. *Стежка В.А., Моїсеєнко Є.В.* Моніторинг стану індивідуальної адаптації людини під час тривалого перебування в Антарктиці. Третя Міжнар. конф. «Наукові дослідження в Антарктиці». К., 2006: 145–146.

4. *Стежка В.А., Каракашян А.Н., Прилипко В.А.* Система медико-биологического мониторинга состояния окружающей и производственной среды, основанная на оценке качества адаптации к ним человека. Экологическая антропология (ежегодник). Минск: Белорусский комитет «Дзети Чарнобыля», 2004: 27–32.

5. *Karakaszjan A.M., Stiezka W.A., Jeremienko J.W.* Wspolczesne podejscie do oceny jakosci i intensywnosci dzialania czynnicow rysyka zawodowego i bytowego dla czlowieka. Medycyna wiejska. Kwartalnic 1993; V, XXVIII, 1: 57–63.

6. *Moiseenko E., Stezhka V., Lastovchenko V. et al.* Adaptacja organizmu czlowieka w warunkach ekstremalnych. Acad. Med. Annales Univer. Marie Curie-Sklodowska. Sectio D: Medicina 2003; LVIII Suppl. XIII, 162: 316–321.

7. *Стежка В.А., Моїсеєнко Є.В., Дмитруха Н.М. та ін.* Особливості клітинного складу периферичної крові та імунного статусу людини в умовах перебування в Антарктиці. Укр. антаркт. журн. 2003; 1: 134–138.

8. *Stezhka V.A., Shabovich R.A.* Peculiarities of man individual adaptation in conditions of long stay on Akademik Vernadsky Antarctic station. Antarctic peninsula: key region for environment change study. 2UAM2004. Second Ukr. Meet. Kyiv, Ukraine, 2004; June 22–24: 162–163.

9. *Моїсеєнко Є.В., Стежка В.А., Ластовченко В.В. та ін.* Деякі аспекти тривалого перебування людини в антарктичних умовах. Експерим. і клін. медицина 2003; 2: 71–74.

НАПРЯЖЕННОСТЬ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА В АНТАРКТИКЕ

Е.В. Моїсеєнко, В.А. Стежка

Представлены результаты анализа лейкограмм участников антарктической экспедиции. Показана динамика истощения индивидуальных адаптивных реакций человека при длительном пребывании на антарктической станции. Обсуждаются механизмы развития дизадаптационных перестроек в организме человека.

Ключевые слова: лейкограмма, антарктическая станция, зимовщики, дизадаптация.

INTENSITY OF BODY ADAPTATION REACTIONS OF WINTERERS IN ANTARCTIC

Е.В. Моїсеєнко, В.А. Стежка

The article presents the results of leucogram analysis of members of the Antarctic expedition. The dynamics of exhaustion of human individual adaptation reactions within a long-term stay at the Antarctic station was determined. The mechanisms of development of disadaptative re-arrangements in the human body is discussed.

Key words: winterers, leucogram, Antarctic station, disadaptation.

Поступила 04.10.07

ВЛИЯНИЕ ПОЛИОЛОВ НА ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ У ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ В СВЯЗИ С ПРОБЛЕМОЙ ОХРАНЫ ВОДНЫХ ЭКОСИСТЕМ

В.И. Жуков, О.В. Зайцева, С.В. Павлычева

Харьковский национальный медицинский университет

Исследовалось состояние окислительно-восстановительных процессов, параметров микросомального окисления, а также содержание фосфолипидных фракций мембран эритроцитов и гепатоцитов белых крыс при воздействии на них полиолов марок ПОПГ-202, ПОЭГ-402, ПОПГ-502-2-10 в дозах 1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ₅₀ в течение 30 суток. Выявлена существенная активация монооксигеназной системы, что приводит к усилению свободнорадикальных процессов и ПОЛ. Обнаруженные изменения в распределениях фосфолипидных фракций мембран эритроцитов и гепатоцитов, а также значительное повышение содержания лизоформ фосфолипидов свидетельствуют о глубоких структурно-метаболических нарушениях биологических мембран под воздействием данной группы соединений.

Ключевые слова: полиолы, окислительно-восстановительные процессы, микросомальное окисление, фосфолипидные фракции мембран.

Профилактика возможных неблагоприятных последствий влияния на живой организм факторов окружающей среды является важной проблемой охраны экосистемы человека [1–3].

Наши знания о возможных последствиях на организм ксенобиотиков ограничены и явно недостаточны для оптимального существования человечества в мире, насыщенном такими биологически активными веществами, с которыми человек в процессе своей эволюции вообще не встречался. Это в полной мере относится и к полиолам – соединениям органического синтеза на основе двухатомных спиртов – этилен- и пропиленгликолям, широко используемым в различных отраслях народного хозяйства для получения эмульгаторов, флотореагентов, антикоррозионных веществ, тормозных, гидравлических и охлаждающих жидкостей и т. п. Естественно, что перед гигиенистами и токсикологами стоит задача оперативного определения потенциальной опасности полиолов для здоровья человека, а также разработки комплекса профилактических мероприятий по охране окружающей среды.

Целью работы явилось исследование влияния полиолов на окислительно-восстановительные процессы, параметры микросомального окисления, а также пул фосфолипидных фракций мембран эритроцитов и гепатоцитов у теплокровных животных.

Материал и методы. Исследовали полиолы марок ПОПГ-202 (полиоксипропиленгли-

коль, молекулярная масса 200), ПОЭГ-402 (полиоксиэтиленгликоль, молекулярная масса 400) и ПОПГ-502-2-10 (полиоксипропиленгликоль, молекулярная масса 500), которые относятся к классу простых олигоэфиров. Водные растворы данных веществ вводили в дозах 1/10, 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀ (для ПОПГ-202 – ДЛ₅₀=3,04 г/кг; ПОЭГ-402 – ДЛ₅₀=43,4 г/кг; ПОПГ-502-2-10 – ДЛ₅₀=1,83 г/кг массы животного) белым крысам популяции Вистар экспериментальных групп (три группы по 10 в каждой) в течение 30 суток, перорально ежедневно натощак. Животным контрольной группы (n=10) вводили водопроводную очищенную воду. По завершении эксперимента животных забивали декапитацией под легким эфирным наркозом.

Программа исследований включала анализ окислительно-восстановительных процессов, системы микросомального окисления, а также определение содержания фосфолипидных фракций мембран эритроцитов и гепатоцитов.

Состояние окислительно-восстановительных процессов оценивали по активности каталазы, пероксидазы в гемолизате крови спектрофотометрическим методом. Активность глутатионпероксидазы в эритроцитах определяли по методу В.М. Моина [4]; содержание глутатиона и SH-групп в гемолизате крови – спектрофотометрическим методом с помощью реактива Элмана; содержание витамина С в гомогенатах надпочеч-

ников – по методу, основанному на окислительно-восстановительной реакции между аскорбиновой кислотой и 2,6-дихлорфенолинодофенолом. Активность ферментов сыворотки крови изучали при помощи унифицированных колориметрических методов с использованием специальных наборов реактивов.

Состояние системы микросомального окисления гепатоцитов определяли по дыхательной и ферментативной активности, содержанию цитохромов b_5 , P_{450} . Мембраны эндоплазматического ретикулума выделяли по методу Komoth and Naraun [5, 6]. Содержание белка в суспензии микросом определяли модифицированным методом Lowry [7]. Скорость потребления кислорода препаратами микросом измеряли с помощью закрытого платинового кислородного электрода Кларка полярографическим методом [8]. Скорость окисления НАДФН₂ определяли флуориметрическим методом, основанным на измерении скорости падения флуоресценции в процессе окисления. При изучении ферментативной активности оксидоредуктаз применяли акцептор электронов цитохром *c* [8]. Изменение поглощения акцептора электронов определяли при переходе из окисленной формы в восстановленную. Содержание цитохромов b_5 и P_{450} в суспензии микросом определяли с помощью метода Omura and Sato [9], при этом цитохрома b_5 – по разнице поглощения окисленной и восстановленной форм гемопротейна, а цитохрома P_{450} – по величине поглощения комплекса восстановленного цитохрома P_{450} с окисью углерода. При изучении скорости окислительного деметилирования в качестве субстрата реакции использовали ксенобиотик *p*-нитроанизол. Деметилазную активность оценивали спектрофотометрически по количеству образовавшегося *p*-нитрофенола.

Для исследования фосфолипидного состава мембран эритроцитов и гепатоцитов экстракцию липидов проводили методом Кейтса [10]. Для разделения индивидуаль-

ных фосфолипидов на фракции использовали метод двухмерной тонкослойной хроматографии. Идентификацию осуществляли по стандартным растворам фосфолипидов. Количественное содержание общих и индивидуальных фосфолипидов в липидных экстрактах оценивали по количеству неорганического фосфора с помощью молибденового реагента. Соотношение фосфолипидных фракций рассчитывали в процентах фосфора фосфолипидов каждой фракции от суммы фосфора всех липидов, принятых за 100 %.

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием *t*-критерия Стьюдента. Достоверными считали результаты с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Эксперименты показали, что исследуемые полиолы в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ нарушали в организме теплокровных животных активность ряда ключевых ферментов метаболизма – креатинфосфокиназы (КФК), Ca^{2+} - и Mg^{2+} -зависимых АТФаз, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), α -гидроксибутиратдегидрогеназы (α -ГБДГ), γ -глутаматтрансферазы (γ -ГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), каталазы, пероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). Обнаружена тесная связь между активностью ферментов и дозой воздействия (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют, что полиолы ПОПГ-202, ПОПГ-502-2-10 и ПОЭГ-402 в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ снижали активность МДГ, КФК, α -ГБДГ и повышали активность ЛДГ, АсАТ, АлАТ, γ -ГТ, ЩФ, что указывает на тканевую гипоксию и структурно-метаболические нарушения со стороны внутренних органов, играющих ведущую роль в детоксикации ксенобиотиков, – печени, почек, сердца.

Снижалась также активность каталазы, пероксидазы, Mg^{2+} -АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы и Г-6-ФДГ (табл. 2). Доза 1/1000 ДЛ₅₀ во всех случаях была недействующей.

Таблица 1. Влияние полиолов на активность ферментов

Вещество	ДЛ ₅₀	Активность ферментов,		
		ЛДГ	МДГ	КФК
Контроль		23,2±1,8	27,4±2,3	65,4±2,7
ПОПГ-202	1/10	44,6±1,2	10,40±0,65	40,2±2,1
	1/100	36,4±1,7	18,3±1,2	45,8±1,7
ПОПГ-502-2-10	1/10	48,3±2,4	9,7±0,8	38,4±2,2
	1/100	32,5±1,6	15,6±0,9	42,6±1,4
ПОЭГ-402	1/10	41,2±1,7	12,4±1,1	51,3±2,6
	1/100	30,5±1,3	19,8±1,4	57,8±1,9

Примечание. $p < 0,05$.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о снижении активности окислительно-восстановительных процессов в результате влияния данной группы ксенобиотиков.

Для оценки резервных возможностей организма, степени устойчивости его к неблагоприятному влиянию факторов окружающей и производственной среды наиболее подходят методы исследования на уровне микросомальной оксидазной системы с параллельным анализом содержания мембрано-структурированных ферментов.

В биотрансформации ксенобиотиков участвуют печень, легкие, кожа, почки, селезенка, надпочечники, клетки иммунокомпетентной системы и другие органы. Однако главные ферментные системы локализованы в гепатоцитах, где в результате окислительно-восстановительных реакций и реакций конъюгации чужеродное химическое вещество модифицируется и элиминировается экскреторными системами. Дезинтоксикация чужеродных соединений может проходить по типу химического окисления, восстановления, гидролитического превращения или путем конъюгации. Главной лабораторией, в которой осуществляются эти процессы, является эндоплазматическая сеть клеток печени, в микросомах которой содержится значительное количество рибонуклеиновых кислот, фосфолипидов и белков. Основным функциональным компонентом микросомальной мембраны является ее ферментативная система.

Нами изучено влияние полиолов на две микросомальные электронотранспортные цепи: НАДФ·Н-систему, связанную с цитохромом P₄₅₀ в качестве конечного звена, и НАД·Н-систему, связанную с цитохромом b₅ в качестве акцептора электронов.

Установлено, что исследуемые вещества в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ приводили к повышению *o*-деметилазной активности микросом печени. В большей мере усиление де-

метилирования наблюдалось под влиянием ПОПГ-502-2-10 и ПОПГ-202. Полиолы повышали также НАДФ·Н- и НАД·Н-цитохром *c*-редуктазную активность, оказывая тем самым воздействие на две электронотранспортные микросомальные цепи (табл. 3).

При изучении влияния полиолов на дыхательную активность микросом печени белых крыс оказалось, что скорость эндогенного дыхания, окисления НАДФ·Н и НАДФ·Н в присутствии ЭДТА повышалась практически в 2 раза (табл. 4).

Исследуемые соединения не оказывали влияния на содержание цитохрома b₅, однако приводили к увеличению содержания цитохрома P₄₅₀ (табл. 5). Результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о том, что изучаемые ксенобиотики в дозе 1/100 ДЛ₅₀ увеличивают все параметры микросомального окисления, кроме содержания цитохрома b₅. В дозе 1/1000 ДЛ₅₀ вещества не влияли на микросомальное окисление.

Проанализировано содержание структурных компонентов клеточных мембран. С этой целью определяли содержание фосфолипидных фракций мембран эритроцитов. Вещества в дозе 1/100 ДЛ₅₀ не выявили нарушений со стороны процентного содержания фракций фосфатидилэтаноламина (ФЭА), фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилсерина (ФС) в мембранах эритроцитов. Вместе с тем полиолы повышали уровни сфингомиелина (СМ) и лизофосфатидилхолина (ЛФХ), табл. 6. Сходные по характеру изменения установлены в печени. Ксенобиотики в дозе 1/100 ДЛ₅₀ приводили к снижению содержания СМ и фосфатидилинозитола (ФИ), а также к существенному повышению содержания ЛФХ и лизофосфатидилэтаноламина (ЛФЭА). Изменений концентраций фракций ФЭА, ФХ и ФС не наблюдалось (табл. 6).

Следует отметить, что общим эффектом действия всей группы веществ является увеличение числа лизоформ как в клетках печени, так и в эритроцитах. Сдвигов в уровнях

сыворотки крови белых крыс

(M±m) мкат/мл				
АсАТ	АлАТ	γ-ГТ	α-ГБДГ	ЩФ
0,46±0,03	0,67±0,01	0,153±0,002	16,4±1,1	5,4±0,6
1,62±0,06	1,35±0,03	0,36±0,01	10,2±1,3	12,4±1,0
1,20±0,04	0,94±0,05	0,24±0,01	12,5±0,9	9,5±0,4
1,85±0,04	1,42±0,07	0,41±0,02	9,3±0,9	13,6±1,2
1,32±0,05	1,08±0,06	0,27±0,02	13,0±1,2	8,3±0,6
1,50±0,07	1,20±0,08	0,32±0,02	11,4±0,7	11,7±0,8
0,96±0,01	0,88±0,02	0,22±0,02	13,6±0,8	7,6±0,6

Таблица 2. Влияние полиолов 1/100 ДЛ₅₀ на активность ферментов в организме белых крыс

Вещество	Пероксидаза крови, мкмоль/(ч·г Нв)	Каталаза крови, мкмоль/(ч·г Нв)	Mg ²⁺ -АТФаза печени, мкмоль фосфора/(ч·мг белка)	Ca ²⁺ -АТФаза печени, мкмоль фосфора/(ч·мг белка)	Г-6-ФДГ крови, мкмоль/(ч·мг белка)
Контроль	0,98±0,03	8,40±0,12	53,4±1,1	42,4±0,8	2,38±0,03
ПОПГ-502-2-10	0,52±0,03	7,90±0,18	29,4±2,3	31,2±1,8	0,77±0,01
ПОЭГ-402	0,64±0,02	7,51±0,16	32,6±1,7	34,3±2,1	0,86±0,12
ПОПГ-202	0,58±0,01	7,60±0,01	30,2±1,5	33,6±1,7	0,82±0,09

Примечание. p<0,05.

Таблица 3. Влияние полиолов 1/100 ДЛ₅₀ на деметилазную и НАД(Ф)·Н-цитохром с-редуктазную активность микросом печени белых крыс

Вещество	Активность (M±m)		
	о-деметилазная, нмоль р-нитрофенола/мин·мг белка	НАДФ·Н-цитохром с-редуктазная, нмоль цитохрома с/мин·мг белка	НАД·Н-цитохром с-редуктазная, нмоль цитохрома с/мин·мг белка
Контроль	6,70±0,53	190,70±15,60	940,50±20,60
ПОПГ-502-2-10	17,60±1,50	290,40±27,20	1362,80±50,60
ПОПГ-202	16,20±1,10	273,40±22,60	1420,70±40,80
ПОЭГ-402	12,70±1,25	260,20±17,40	1310,40±60,70

Примечание. p<0,05.

Таблица 4. Влияние полиолов 1/100 ДЛ₅₀ на дыхательную активность микросом печени белых крыс

Вещество	Скорость (M±m)		
	эндогенного дыхания, нмоль O ₂	окисления НАДФ·Н, нмоль НАДФ·Н/(мин·мг белка)	окисления НАДФ·Н в присутствии ЭДТА, нмоль НАДФ·Н/(мин·мг белка)
Контроль	1,35±0,26	3,20±0,31	2,80±0,48
ПОПГ-502-2-10	3,50±0,43	7,10±0,48	6,25±0,37
ПОПГ-202	3,15±0,26	6,22±0,54	5,84±0,29
ПОЭГ-402	2,80±0,22	5,70±0,36	5,20±0,37

Примечание. p<0,05.

Таблица 5. Влияние полиолов 1/100 ДЛ₅₀ на содержание микросомальных цитохромов гепатоцитов белых крыс

Вещество	Содержание цитохрома, (M±m) нмоль/мг белка	
	b ₅	P ₄₅₀
Контроль	0,620±0,104	0,952±0,212
ПОПГ-502-2-10	0,630±0,108	1,920±0,120
ПОПГ-202	0,635±0,118	1,730±0,152
ПОЭГ-402	0,587±0,110	1,626±0,132

Примечание. p<0,05.

фосфолипидов при воздействии дозой 1/1000 ДЛ₅₀ не установлено.

Выводы

1. Обнаруженные изменения распределений фосфолипидных фракций мембран эритроцитов и гепатоцитов, а также существенное повышение содержания лизоформ фосфолипидов свидетельствуют о глубоких структурно-метаболических нарушениях физико-химических свойств биологических мембран под воздействием исследуемой группы соединений.

2. Мембранотропное действие ПОПГ-202, ПОЭГ-402 и ПОПГ-502-2-10 является

Таблиця 6. Влияние полиолов 1/100 ДЛ₅₀ на содержание фосфолипидных фракций мембран эритроцитов и гепатоцитов белых крыс

Вещество	Фосфолипидные фракции, (M±m) %						
	ФЭА	ФХ	СМ	ФС	ЛФХ	ЛФЭА	ФИ
<i>Эритроциты</i>							
Контроль	22,5±1,5	48,5±1,9	12,8±0,9	12,2±0,8	3,8±0,9	—	—
ПОПГ-502-2-10	19,4±1,3	46,2±2,4	15,3±1,2*	12,6±1,4	6,6±0,7*	—	—
ПОПГ-202	23,7±1,7	45,8±2,2	16,6±1,2*	13,2±0,5	7,1±0,6*	—	—
ПОЭГ-402	24,7±1,4	46,5±2,1	17,0±1,2*	12,8±1,3	6,8±0,9*	—	—
<i>Гепатоциты</i>							
Контроль	23,3±2,1	39,3±3,1	16,2±0,9	9,0±1,2	1,7±0,4	1,3±0,6	7,9±0,8
ПОПГ-502-2-10	24,1±0,7	41,9±1,7	12,1±1,8*	8,6±1,5	5,6±0,3*	4,8±0,7*	4,2±0,3*
ПОПГ-202	22,3±1,8	42,6±2,8	11,9±1,7*	9,6±0,8	6,2±0,5*	5,1±0,4*	4,4±0,5*
ПОЭГ-402	23,7±1,6	40,4±2,3	10,8±1,6*	9,2±0,6	4,9±0,3*	6,2±0,8*	4,80±0,25*

Примечание. * $p < 0,05$ относительно контроля.

причиной нарушения биоэнергетических процессов, окислительного фосфорилирования, окислительно-восстановительных процессов в организме экспериментальных животных.

3. Повышение уровня лизоформ фосфолипидов в мембранах эритроцитов и гепатоцитов указывает на усиление процессов ПОЛ.

Литература

1. Черниченко І.О., Янишева Н.Я. Досвід та перспективи розробки проблеми канцерогенних факторів у навколишньому середовищі. Довкілля та здоров'я 2001; 2: 37–41.
2. Циганенко А.Я., Щербань М.Г., Жуков В.І. та ін. Медичні проблеми екології. Харків: Поліграфія, 2002. 161 с.
3. Кратенко Р.И., Резуненко Ю.К., Зайцева О.В. и др. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами; Под ред. В.И. Жукова. Харьков: Торнадо, 2000. 394 с.
4. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. Лаб. дело 1986; 2: 724–727.
5. Komoth S.A., Narayn K.A. Interaction of Ca²⁺ with endoplasmic reticulum of rat liver: A standardized procedures for isolation of rat liver microsomes. Anal. Biochem. 1972; 48, 1: 53–61.
6. Лемешко В.В. Система микросомального окисления при развитии и старении организма. Биохимия 1980; 45, 11: 1964–69.
7. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. Biol. Chem. 1951; 193: 265–275.
8. Орехович В.Н. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. 371 с.
9. Omura T., Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. Biol. Chem. 1964; 239, 1: 2370–78.
10. Кейтс М. Техника липидологии. М.: Мир, 1975: 322 с.

ВПЛИВ ПОЛІОЛІВ НА ОКИСЛЮВАЛЬНО-ВІДНОВНІ ПРОЦЕСИ У ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН У ЗВ'ЯЗКУ З ПРОБЛЕМОЮ ОХОРОНИ ВОДНИХ ЕКОСИСТЕМ

В.І. Жуков, О.В. Зайцева, С.В. Павличева

Досліджувався стан окислювально-відновних процесів, параметрів микросомального окиснення, а також вміст фосфоліпідних фракцій мембран еритроцитів і гепатоцитів білих щурів при дії на них поліолів марок ПОПГ-202, ПОЕГ-402, ПОПГ-502-2-10 у дозах 1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ₅₀ протягом 30 діб. Виявлено суттєву активацію монооксигеназної системи, що призводить до посилення вільнорадикальних процесів ПОЛ. Знайдені зміни в розподілах фосфоліпідних фракцій мембран еритроцитів і гепатоцитів, а також значне підвищення вмісту лізоформ фосфоліпідів свідчать про глибокі структурно-метаболічні порушення біологічних мембран під впливом даної групи сполук.

Ключові слова: поліолі, окислювально-відновні процеси, микросомальне окиснення, фосфоліпідні фракції мембран.

EFFECT OF POLIOLES ON OXIDATIVE-REDUCTIVE PROCESSES IN WARM-BLOODED ANIMALS WITH RESPECT TO THE PROBLEM OF WATER ECOLOGICAL SYSTEMS CONSERVATION***V.I. Zhukov, O.V. Zaytseva, S.V. Pavlicheva***

State of oxydative-reductive processes, parameters of microsomic oxidation as well as content of phospholipid fractions of erythrocyte and hepatocyte membranes in white rats under effect of polioles POPG-202, POEG-402, POPG-502-2-10 in doses of 1/10, 1/100, 1/1000 DL₅₀ during 30 days were investigated. It was elicited significant activation of monooxygenic system, that leads to increasing free-radical processes and lipid peroxydation. Detected changes in phospholipid fractions of erythrocyte and hepatocyte membranes distributions and main raising content of lysoforms of phospholipids are evidence of great structural and metabolic breaches in biological membranes under effect of given group of compounds.

Key words: *polioles, oxidative-reductive processes, microsomic oxydation, phospholipid fractions of membranes.*

Поступила 20.12.07

ВЛИЯНИЕ ОКСИЭТИЛИРОВАННЫХ АЛКИЛ- И ИЗОНОНИЛ-ФЕНОЛОВ НА СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ В ПОДОСТРОМ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ОПЫТЕ

С.А. Наконечная

Харьковский национальный медицинский университет

Исследован состав микроэлементов в сердце, печени, почках, надпочечниках, селезенке, сыворотке крови в токсикологическом опыте на белых крысах популяции Вистар после 45-суточной пероральной затравки водными растворами 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ неонолов. Выявлено, что под действием ксенобиотиков снижается содержание микроэлементов в органах и тканях организма. Это свидетельствует о нарушении адаптации организма к вредному воздействию ксенобиотиков.

Ключевые слова: микроэлементы, ксенобиотики, крысы популяции Вистар.

Многие заболевания человека сопровождаются или вызваны нарушением микроэлементного баланса [1]. Причиной дисбаланса могут быть различные экзогенные факторы, в том числе и токсические химические соединения. В настоящее время синтетические поверхностно-активные вещества (ПАВ) являются одними из самых распространенных загрязнителей поверхностных и подземных источников водоснабжения. Низкая эффективность очистки воды от ПАВ на современных очистных сооружениях является причиной появления их в питьевой воде, что естественно влияет на здоровье населения [2]. Вследствие этого сравнительная оценка специфических изменений фонда микроэлементов организма представляет большой интерес для изучения биологического действия вредных факторов окружающей среды (химических, физических, биологических) [3, 4].

Материал и методы. Изучали содержание микроэлементов в сердце, печени, почках, надпочечниках, селезенке, сыворотке крови половозрелых крыс-самцов популяции Вистар, подвергавшихся воздействию новых групп ПАВ в подостром токсикологическом опыте. Вещества на основе оксиэтилированных алкил- и изононилфенолов марок АФ 9-12 и АФС 9-6 КМ вводили ежедневно утром натошак с помощью металлического зонда перорально в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ в течение 45 суток. Содержание микроэлементов определяли атомно-абсорбционным методом, основанным на определении поглощения света атомами определенного элемента, находящимися в газообразном состоянии. Для испарения элементов использовали пламя газовой горелки. Наличие и коли-

чество элемента определяли по степени поглощения света с определенной длиной волны, которую поглощает анализируемый элемент [5]. Для проведения анализа микроэлементов органы и ткани подвергали предварительному озолению и экстрагированию по Е.А. Лойко и Г.О. Бабенко [6, 7]. Полученный экстракт подавали в спектрофотометр и с его помощью определяли содержание микроэлементов. Полученные результаты сравнивали с результатами эталонных образцов. Исследовали такие микроэлементы: Na, K, Ca, Mg, Zn, Cu, Fe, то есть те, которые выполняют кофакторную функцию и обеспечивают каталитическую активность многих ферментов, таких как Ca²⁺, Mg²⁺, K⁺, Na⁺-зависимые АТФазы, моноаминоксидаза, цитохромоксидаза, церулоплазмин, лактатдегидрогеназа, малатдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, каталаза, пероксидаза. Достоверность результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Величину p<0,05 считали статистически значимой.

Результаты и их обсуждение. Результаты опытов показали, что неонолы групп АФ 9-12 и АФС 9-6 КМ, действуя на организм, приводят, в основном, к перераспределению микроэлементов в органах и тканях экспериментальных животных.

Более значимые изменения динамики микроэлементов обнаружены под влиянием АФС 9-6 КМ, который повышал в сыворотке крови содержание K⁺ на 22 %, Na⁺ на 44 %, Ca²⁺ на 26 %, Mg²⁺ на 20 %, Cu²⁺ на 36,5 %, Zn²⁺ на 8 %, Fe³⁺ на 33 % (таблица). Изменения фонда биогенных элементов могут объясняться способностью детергентов

Динамика содержания микроэлементов в организме белых крыс

Орган	Группы животных	Микроэлементы, (M±m)	
		K	Na
Сыворотка крови	Опытная	8,33±0,56*	145,01±8,37*
	Контрольная	6,82±0,25	100,42±2,60
Печень	Опытная	6,98±0,23*	8,75±0,35
	Контрольная	8,27±0,25	8,80±0,46
Надпочечники	Опытная	2,43±0,35	267,52±7,85
	Контрольная	2,35±0,06	271,01±7,70
Почки	Опытная	2,53±0,05	213,74±8,67*
	Контрольная	2,63±0,06	255,01±4,60
Сердце	Опытная	4,27±0,25	3,66±0,27
	Контрольная	4,39±0,50	3,84±0,19
Селезенка	Опытная	2,14±0,22	0,83±0,07
	Контрольная	2,14±0,08	0,82±0,04

$p < 0,05$; отличие от контроля достоверно.

к комплексообразованию с макро- и микроэлементами и последующим перераспределением этих веществ в клетках, тканях и организме в целом. Нарушения натрий-калиевого гомеостаза могут приводить к изменениям электрохимического градиента и связанных с ним клеточных процессов; гиперкалиемия может быть причиной угнетения сердечно-сосудистой системы, что было характерно для сыворотки крови экспериментальных животных. При изменении содержания ионов натрия в организме происходят нарушения функций нервной системы, гладких и скелетных мышц.

В печени обнаружено снижение содержания K^+ на 15,6 %, Mg^{2+} на 25,8 %. С нарушением магниевого гомеостаза может существенно изменяться ряд ферментативных процессов – окислительное фосфорилирование, аденилатциклязный каскад, протеосинтез, что нашло подтверждение в исследованиях [8, 9], а также может нарушаться работа Ca^{2+} , Mg^{2+} и Na^+ , K^+ АТФ-зависимых транспортных белков плазматической, митохондриальной мембраны и эндоплазматической сети, которые осуществляют трансмембранный перенос двух- и одновалентных ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ и протонов, вследствие чего электрохимические градиенты поддерживаются на уровне функционирования клеток в норме [10, 11]. Увеличение содержания Ca^{2+} тормозит образование гормонов паратиринна и кальцитриола, причем одновременно возрастает количество неактивных продуктов метаболизма этого соединения. С помощью Ca^{2+} и путем фосфорилиро-

вания осуществляется регуляция ряда ключевых ферментов метаболизма: гликогенсинтазы, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, пируватдегидрогеназы, пируваткиназы, пируваткарбоксилазы и др. [1]. Снижение уровня Ca^{2+} наблюдалось в печени на 18,8 % и селезенке на 22,3 % на фоне снижения активности ферментов в печени Ca^{2+} -зависимой АТФазы на 14 % и Mg^{2+} -зависимой АТФазы на 22,7 %, в почках соответственно на 21,0 и 35,5 %. Снижение активности данных ферментов свидетельствует о нарушении структурно-функционального состояния мембран и срыве защитных механизмов под действием токсических веществ, которые являются стрессорным фактором для организма.

Установлено, что наибольшей способностью тормозить активность митохондриальной моноаминоксидазы обладают перекиси ненасыщенных кислот и диеновые конъюгаты, в меньшей мере этим свойством обладают альдегиды, алкилирующие вещества, ионы тяжелых металлов. Ингибирование ферментов в некоторой степени устраняется глутатионом, который защищает активные центры от действия перекисей и других соединений. Снижение содержания Cu^{2+} на 29,3 % в органах и тканях явилось одной из причин инактивации моноаминоксидазы, что, в свою очередь, может привести к уменьшению дезинтоксикации протеиногенных аминов, нарушению процессов дыхания и окислительного фосфорилирования, а также нарушению обмена биогенных моноаминов, которые являются медиаторами действия регуляторных систем. При действии не-

под влиянием неона АФС 9-6 КМ в дозе 1/100 ДЛ₅₀

мг/100 г ткани				
Ca	Mg	Cu	Zn	Fe
3,67±0,35*	1,77±0,18	63,41±4,23*	17,22±0,87	53,75±2,37*
2,92±0,10	1,47±0,03	46,43±0,79	15,91±0,29	40,30±2,53
3,55±0,23*	4,95±0,45*	9,35±0,45	0,82±0,13	1,15±0,09
4,37±0,19	6,67±0,27	9,85±0,37	0,81±0,04	1,26±0,05
29,32±2,33	34,73±1,35	51,22±2,43	30,90±2,57*	8,75±0,43
29,61±1,80	35,72±2,82	48,23±1,82	37,74±1,76	9,02±0,46
2,60±0,09	4,93±0,08	17,33±1,77	0,56±0,06	8,00±0,43
2,60±0,08	4,85±0,06	17,72±1,67	0,54±0,03	7,78±0,36
1,63±0,07	5,01±0,10*	0,53±0,05	2,55±0,07	25,33±1,73
1,67±0,06	4,46±0,13	0,75±0,04	2,60±0,02	23,12±2,09
2,17±0,13*	1,36±0,07	0,37±0,03	2,00±0,05	9,96±0,55
2,81±0,03	1,38±0,03	0,36±0,03	2,65±0,02	10,01±0,49

онолов снижалась активность и других медь-содержащих ферментов – церулоплазмина и цитохромоксидазы, которые играют большую роль в окислительно-восстановительных процессах в организме.

Некоторые дегидрогеназы, функционирующие с никотинамидными коферментами, содержат ион цинка, в частности алкоголь-дегидрогеназа печени и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа скелетных мышц [1]. Повышение содержания данного иона в сыворотке крови свидетельствует о высвобождении его из описанных ферментов и их дисфункции. Снижение содержания Zn²⁺ в надпочечниках на 18,1 % и в селезенке на 24,5 % может свидетельствовать о ингибировании активности цинксодержащих ферментов в данных органах.

В надпочечниках отмечено снижение содержания Fe³⁺ и снижение активности железосодержащих ферментов: пероксидазы на 12,3 %, каталазы на 41,0 %, глутатионпероксидазы на 31,1 % [12, 13]. Действием этих ферментов регулируется разложение перекиси водорода восстановленным глутатионом в эритроцитах. И, таким образом, обеспечивается защита липидов мембран и гемо-

глобина от окисления перекисями. При изменении уровня Fe³⁺ изменяется активность фермента сукцинатдегидрогеназы, которая переносит восстановленные эквиваленты от субстрата непосредственно на дыхательную цепь, катализирует первое дегидрирование сукцината в цикле трикарбоновых кислот, тем самым участвуя в обеспечении окислительно-восстановительных процессов [1].

Выводы

Оксиэтилированные алкил- и изононил-фенолы в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ снижают содержание микроэлементов и активность металлоферментов во внутренних органах. Это подтверждает существование комплекса взаимосвязанных механизмов снижения и перераспределения микроэлементов в органах и тканях под воздействием ксенобиотиков. Наблюдаемое изменение динамики микроэлементов может свидетельствовать о токсическом действии неонов и возможном выведении первых из организма. В большей степени нарушение фонда микроэлементов обнаруживалось в печени и сыворотке крови, что тесно коррелирует с активностью металлоферментов в органах и тканях.

Литература

1. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуел В. Биохимия человека. М.: Мир, 2004. 795 с.
2. Волощенко О.И., Мудрый И.В. Гигиеническое значение поверхностно-активных веществ. К.: Здоров'я, 1991. 174 с.
3. Жуков В.И., Зовский В.Н., Евтушенко Л.Г. Изменения содержания микроэлементов и некоторых биохимических показателей организма лабораторных животных при воздействии простых полиэфиров. Гигиена внешней и производственной среды. Харьков, 1984: 36–38.
4. Бондаренко Л.А., Волина В.В., Жуков В.И., Зовский В.Н. Гигиеническая оценка фонда микроэлементов при воздействии на организм макроциклических и простых полиэфиров. Актуальные вопросы экологии, гигиены и организации санитарного дела. Матер. городск. науч.-практич. конф. Харьков, 1993: 46–48.

5. Брицке М.Е. Атомно-абсорбционный спектрохимический анализ. М.: Химия, 1982. 280 с.
6. Лойко Е.А. Спектрохимическое определение микроэлементов в сыворотке и моче. Лаб. дело 1967; 7: 403–406.
7. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях. К.: Здоров'я, 1968. 136 с.
8. Зубкова Л.П., Боженко А.И., Доломатов С.И. Возрастные особенности регуляции минерального обмена у человека. Нефрология 2002; 6, 3: 60–63.
9. Бандурин О.Ю. Микроэлементный состав желчи при патологии желчного пузыря. Лаб. диагностика 2006; 2 (36): 17–20.
10. Веклич Т.О., Шкрабак О.А., Костерін С.О. Вплив поліамінів на активність Mg^{2+} -залежних АТФ-гідролаз плазматичної мембрани клітин міомерія. Укр. біохім. журн. 2007; 79, 1: 46–51.
11. Лабинцева Р.Д., Слінченко Н.М., Веклич Т.О. та ін. Порівняльне дослідження впливу каліксаренів на Mg^{2+} -залежні АТФ-гідролазні ферментативні системи гладеньком'язових клітин матки. Укр. біохім. журн. 2007; 79, 3: 44–54.
12. Журнаджянц В.А., Зайцев И.В. Микроэлементы как один из показателей нарушения обменных процессов. Рос. гастроэнтерол. журн. 2000; 4: 113–118.
13. М'ясоєдов В.В. Вміст біогенних елементів в органах та тканинах щурів, токсикованих синтезованими поверхнево-активними речовинами. Буковинськ. мед. вісник 2000; 4, 3: 206–212.

ВПЛИВ ОКСИЕТИЛЬОВАНИХ АЛКІЛ- ТА ІЗОНОНІЛФЕНОЛІВ НА ВМІСТ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ОРГАНІВ І ТКАНИН У ПІДГОСТРОМУ ТОКСИКОЛОГІЧНОМУ ДОСЛІДІ

С.А. Наконечна

Досліджено склад мікроелементів у серці, печінці, нирках, наднирниках, селезінці, сироватці крові в токсикологічному досліді на щурах після 45-добового перорального травлення водними розчинами 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ неонолів. Виявлено, що під впливом ксенобіотиків спостерігається зниження вмісту металів у органах і тканинах організму. Це свідчить про порушення адаптації організму до шкідливого впливу ксенобіотиків.

Ключові слова: мікроелементи, ксенобіотики, щури популяції Вістар.

INFLUENCE OF OXIETHYL ALKYL- AND ISONONILPHENOLS ON CONTENT OF MICROELEMENTS OF ORGANS AND TISSUES IN THE PROLONGUED TOXICOLOGICAL EXPERIMENT

S.A. Nakonechnaya

The content of microelements in the heart, liver, kidneys, adrenals, spleen, serum of blood in the prolonged toxicological experiment was studied on white rats after 45 days of poisoning into mouth with water based liquids of neonols 1/10 and 1/100 ДЛ₅₀. The results talk about the breach of adaptation of organisms to harmful influence of xenobiotics.

Key words: microelements, xenobiotics, rats of the Vistar population.

Поступила 04.12.07

ТЕРАПІЯ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНЕМИИ
У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ*П.Г. Кравчун, П.И. Рынчак, Л.А. Лапшина**Харьковский национальный медицинский университет*

Изучали распространенность анемии у 612 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Анемию ишемического генеза выявили у 23,9 % лиц от общего числа больных ХСН, причем встречаемость у женщин была почти в 2 раза выше, чем у мужчин. Прогрессирование ХСН ассоциировалось с нарастанием степени анемии, лимфопенией, дисфункцией почек. Нарастание анемии при ХСН сопровождалось динамической структурно-функциональных изменений миокарда, свойственных прогрессированию ХСН вследствие ишемического ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, кардиогемодинамика.

В настоящее время ведется поиск новых путей лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), направленных на улучшение качества жизни пациентов, снижение числа госпитализаций, увеличение продолжительности жизни [1–3]. Важной задачей является также своевременное выявление и терапия состояний, усугубляющих тяжесть ХСН, в частности анемии. Распространенность анемии у лиц с ХСН, по данным Фремингемского исследования, RENAISSANCE, COPERNICUS, SOLVD, COMET, CHARM, ValHeFT, колеблется в пределах от 10 до 55 % [1–6]. Столь высокая распространенность анемии диктует необходимость изучения характера гемодинамических расстройств и особенностей течения заболевания у данной категории больных с целью разработки способов их ранней диагностики и коррекции [1–13].

Материал и методы. Проведен анализ 612 историй болезни пациентов с ХСН на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), которые находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении городской КБ № 27 (Харьков) в течение 2006 г.

В исследование не включали больных с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, онкологическими заболеваниями и диагностированными в стационаре острыми кровотечениями, то есть с теми заболеваниями, которые могут быть независимой от ХСН причиной анемии. Сле-

дует отметить, что, по данным [7], анемия чаще наблюдается при ХСН ишемического, чем не ишемического генеза.

Среди пациентов было 286 мужчин [средний возраст (58,6±4,6) лет] и 326 женщин [средний возраст (67±5,1) лет]. Длительность анамнеза больных составила (8,4±2,3) года, из них 24,5 % перенесли острый инфаркт миокарда, у 54 % диагностирована гипертоническая болезнь, у 18,5 % – сахарный диабет, различные нарушения ритма и проводимости наблюдались у 27,4 % обследованных. ХСН II ФК была диагностирована у 348 (71,6 %) больных, III ФК – у 105 (21,6 %), IV ФК – у 33 (6,8 %) пациентов (NYHA).

Анализ особенностей анемии при ХСН проведен в зависимости от пола, возраста, ФК ХСН и степени тяжести анемии.

Анемией считается снижение гемоглобина в венозной крови для мужчин менее 130 г/л, для женщин менее 120 г/л (критерии Медицинского комитета по стандартам гематологии (ICST, 1989).

Большим были выполнены стандартные методы обследования: клинический анализ крови, определение гематокрита, глюкозы крови, концентрации общего билирубина и его фракций, АсАТ, АлАТ, мочевины и креатинина сыворотки крови, клинический анализ мочи. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле Cockcroft–Gault [14]. Из инструментальных методов обследования проводили электрокардиографию,

рентген-исследование органов грудной клетки, эхокардиографию, УЗИ печени и почек, при необходимости выполняли фиброгастро-дуоденоскопию. Эхокардиографию проводили на ультразвуковом сканере «Радмир М» (TN628A) с определением конечно-диастолического диаметра (КДД), конечно-диастолического объема (КДО), конечно-систолического диаметра (КСО), конечно-систолического объема (КСО), фракции выброса (ФВ), толщины миокарда межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗЛЖ), массы миокарда левого желудочка по формуле R.V. Devereux et N. Reiches [15] и размеров левого предсердия (ЛП).

Больные получали ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл) или АРА II (кандесартан), бета-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол), диуретики (фуросемид, верошпирон, гидрохлортиазид), сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин), нитропрепараты (изо-мик, оликард-ретард и др.), статины (симвастатин, аторвастатин), антиагреганты (аспирин, клопидогрель), антикоагулянты (гепарин, варфарин), метаболическую терапию (триметазидин, тиотриазолин). По дополнительным показаниям назначались антиаритмические средства (амиодарон).

Полученные результаты статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Анемия наблюдалась у 262 (42,8 %) из 612 обследованных. Сопутствующая патология в виде хронических болезней почек (ХБП) диагностирована в 68 случаях (25,9 %): хронический пиелонефрит – у 52 больных (19,8 %), мочекаменная болезнь – у 14 (5,3 %), кисты почек – у 4 (1,5 %), хроническая почечная недостаточность на фоне ХБП – у 16 (6,1 %). Патология желудочно-кишечного тракта определялась у 54 больных (20,6 %): хронические гастриты и гастроудениты – у 38 (14,5 %), язвенная болезнь – у 16 (6,1 %), хронические гепатиты – у 4 (1,5 %). У 12 пациентов (4,6 %) имело место ранее прооперированное онкологическое заболевание. Остальные 146 больных (55,7 % от всех больных с ХСН II–IV ФК) с анемией не имели сопутствующей патологии (23,9 % к общему числу больных ХСН ишемической этиологии), что позволило считать главной причиной анемии у этой группы больных нарушение эритропоэза вследствие патогенетических механизмов ХСН.

Обращают на себя внимание гендерные отличия распространенности анемии: среди больных с анемией было 93 (63,7 %) женщины и 53 (36,3 %) мужчины, то есть анемия у женщин встречалась почти в 2 раза чаще, чем у мужчин. Подобное отмечено авто-

рами [6, 12, 16–18]. Существование гендерных отличий объясняют более частыми неконтролируемой гипертензией, эндокринной дисфункцией, включающей сахарный диабет, нарушением функции почек, которые более характерны для женщин с ХСН, чем для мужчин [6].

Изучение распространенности анемии при ХСН в зависимости от возраста показало следующее: среди больных ХСН с анемией в возрасте до 60 лет было 74 (28,2 %) чел., от 61 года до 74 лет – 87 (33,2 %), 75 и более лет – 101 (38,6 %) пациент. Отрицательная связь между уровнем гемоглобина и возрастом у больных с ХСН установлена рядом исследований [7, 12, 16, 18]. Можно полагать, что центральное место в генезе нарастания анемического синдрома с возрастом занимает нарушение функции почек, обусловленное возрастным снижением количества функционирующих нефронов, накоплением коморбидной патологии – артериальной гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза сосудов почек, а также прогрессирующими застойными изменениями в почках.

В зависимости от ФК ХСН больные, имеющие низкие показатели гемоглобина, распределились следующим образом: II ФК диагностирован у 102 (69,9 %), III ФК – у 30 (20,5 %) и IV ФК – у 14 (9,6 %) пациентов. При анализе гематологических и биохимических показателей отмечено достоверное снижение уровня гемоглобина по мере утяжеления ХСН, которое сопровождалось достоверным снижением цветного показателя и трансформацией анемии из нормохромной к гипохромной (табл. 1). Прогрессирование анемии по мере увеличения ФК ХСН было доказано исследованиями [1–4, 17, 19], однако при определении характера анемии получены неоднозначные результаты. По данным [17], у 72,6 % больных с ХСН наблюдалась нормоцитарная нормохромная анемия, наличие которой позволяет предположить, что ее патогенез не связан с дефицитом железа, у 12,1 % встречалась микроцитарная железодефицитная анемия; значительно реже определялась макроцитарная анемия. По данным [9], у большинства больных с ХСН наблюдалась гипохромная микроцитарная анемия со снижением уровня ферритина, реже встречалась нормоцитарная и макроцитарная анемия. Преимущественно железодефицитный характер анемии у больных ХСН был диагностирован авторами [19]. При анализе «цветности» у большинства наших пациентов анемия была нормохромной, однако это большинство составили больные с II ФК ХСН. По мере утяжеления ХСН происходило нарастание частоты

Таблица 1. Лабораторные показатели у больных ХСН с анемией в зависимости от функционального класса (ФК) ХСН ($M \pm m$)

Показатель, ед. изм.	ФК по NYHA		
	II (n = 102)	III (n = 30)	IV (n = 14)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,10 \pm 0,21	4,00 \pm 0,23	3,60 \pm 0,35*
Гемоглобин, г/л	102,40 \pm 8,20	91,70 \pm 5,30*	74,40 \pm 4,10*
Гематокрит, %	43,20 \pm 3,10	40,10 \pm 3,00	38,40 \pm 4,20*
ЦП, ЕД	0,81 \pm 0,04	0,78 \pm 0,04	0,71 \pm 0,03 [#]
Лимфоциты, %	22,40 \pm 3,10	19,80 \pm 2,04	15,40 \pm 1,19 [#]
Мочевина, ммоль/л	6,40 \pm 2,80	7,10 \pm 1,80*	9,90 \pm 2,60*
Креатинин, ммоль/л	0,09 \pm 0,02	0,11 \pm 0,04*	0,14 \pm 0,07*
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	97,62 \pm 7,30	92,42 \pm 4,40	77,91 \pm 2,60*

Примечание. * $p < 0,05$ и [#] $p < 0,01$ при сравнении с ХСН II ФК.

гипохромной анемии, что отражает дефицит железа, возможные причины которого в данной ситуации – недостаточность поступления и всасывания железа, нарушение синтеза эритропоэтина, перераспределение железа с его накоплением в клетках макрофагальной системы. Возможные ятрогенные причины анемии при ХСН – микрокровоотечения, обусловленные приемом аспирина; снижение синтеза эритропоэтинов на фоне приема ингибиторов АПФ [1].

Из числа других гематологических показателей обращает внимание недостоверная тенденция к снижению гематокрита, уровень которого у пациентов с ХСН и анемией может как понижаться вследствие увеличения объема циркулирующей крови и гемодилюции, так и увеличиваться на фоне лечения диуретиками и наступающего при этом сгущения крови [20]. Достоверное снижение количества лимфоцитов при IV ФК ХСН в сочетании с анемией указывает на системную депрессию гемопоэза и ишемическую дисфункцию костного мозга. Лимфоцит занимает центральное звено в специфических иммунных реакциях, является носителем иммунной памяти, поэтому на частую встречаемость лимфопении при анемическом синдроме у больных ХСН указывали и авторы [1, 9].

По мере прогрессирования ХСН с анемией возрастает уровень креатинина и снижается скорость клубочковой фильтрации, что говорит о нарушении функции почек. Установлена отрицательная корреляция между уровнем гемоглобина и креатинином ($r = -0,234$, $p < 0,01$), что свидетельствует о существовании тесной связи между дисфункцией почек и анемией, а также об определенном значении почечного фактора в генезе анемического синдрома при ХСН. Большинство авторов считают, что дисфункция почек с нару-

шением образования эритропоэтина является одной из ведущих причин анемии при ХСН [5, 9, 11, 21, 22]. По мнению [22], нарушение функции почек и анемия являются существенными независимыми и достоверными предикторами неблагоприятного прогноза у больных с ХСН.

Изучали также кардиогемодинамику у больных ХСН с анемическим синдромом в зависимости от степени тяжести анемии (табл. 2). Анемия легкой степени ($Hb > 90$ г/л) наблюдалась у 108 больных (73,9 %), средней ($Hb = 70-90$ г/л) – у 23 (15,8 %) и тяжелой ($Hb < 70$ г/л) – у 15 больных (10,3 %). Нарастание тяжести анемического синдрома при ХСН ассоциируется с отрицательной динамикой структурно-функциональных показателей: достоверным увеличением размеров и объемов полости левого желудочка сердца, нарастанием степени гипертрофии миокарда, снижением фракции выброса. Соответствующие изменения кардиогемодинамики сочетаются с прогрессирующим повышением суммарного функционального класса ХСН при нарастании степени тяжести анемии.

Таким образом, возникновение анемического синдрома у больных ХСН имеет ряд потенциальных причин, связанных с поражением органов-мишеней, включением метаболических, нейрогуморальных, иммуновоспалительных механизмов [1–4, 7]. В то же время определяется четкая связь между степенью тяжести анемии и динамикой структурно-функциональных характеристик миокарда, свойственных прогрессированию ХСН. Анемический синдром утяжеляет течение ХСН, вызывая стойкую ишемию миокарда, снижение доставки кислорода к тканям, увеличение объема циркулирующей крови, стойкую вазоконстрикцию [1], и, таким образом, создается порочный круг меж-

Таблица 2. Показатели кардиогемодинамики у больных ХСН с анемией в зависимости от степени тяжести анемии ($M \pm m$)

Показатель, ед. изм.	Анемия степени тяжести		
	легкой (Hb 110–91 г/л) (n = 108)	средней (Hb 90–71 г/л) (n = 23)	тяжелой (Hb 70 г/л и ниже) (n = 15)
КДД, см	5,1±1,8	5,1±2,1	5,8±2,0*
КДО, см ³	118,0±15,0	137,0±14,6	150,0±11,7*
КСД, см	4,2±1,3	4,3±1,5	4,2±1,6
КСО, см ³	84,0±12,4	87,0±12,9	79,0±11,3
ФВ, %	59,0±7,0	48,0±7,0*	41,0±6,0 [#]
ТМЖП, см	1,1±0,3	1,3±0,3	1,30±0,25
ТЗСЛЖ, см	1,20±0,28	1,3±0,3	1,40±0,27*
ММЛЖ, г	304,90±15,32	341,98±13,34	412,30±19,22*
Суммарный ФЖ ХСН	2,11±0,16	2,83±0,81*	3,21±0,73 [#]

Примечание. * $p < 0,05$, [#] $p < 0,01$ при сравнении с анемией легкой степени.

ду патогенетическими механизмами ХСН и анемическим синдромом.

Выводы

1. Анемический синдром ишемического генеза диагностирован у 23,9 % госпитализированных пациентов с ХСН, при этом у женщин он встречался почти в 2 раза чаще, чем у мужчин, распространенность анемии увеличивалась с возрастом.

2. Прогрессирование ХСН ассоциировалось с нарастанием степени анемии, лимфопенией, дисфункцией почек.

3. Нарастание тяжести анемического синдрома при ХСН сопровождалось структурно-функциональными изменениями миокарда, свойственными прогрессированию ХСН вследствие ишемического ремоделирования миокарда.

Литература

1. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН. Сердечная недостаточность 2003; 4, 5: 224–228.
2. Дядык А.И., Багрий А.Э. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике. Донецк: КП «Регион», 2005. 552 с.
3. Шилов А.М., Мельник М.В., Сарычева А.А. Анемии при сердечной недостаточности. Рус. мед. журн. 2003; 11, 9: 545–548
4. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Кириенко Т.С. Анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Укр. кардиол. журн. 2004; 3: 111–116.
5. Anker S.D., Mohacs P., Coats A.J.S. et al. Haemoglobin level is associated with adverse outcomes in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS study. Europ. Heart J. 2003; 24 (Abstract Supplement): 487.
6. Fabbri G., Opasich C., De Feo S. et al. Gender differences on current in-hospital management of heart failure by Cardiologists and Internists. Data from the TEMISTOCLE Study. Ibid: 147.
7. Abromeit S., Knies C., Schmidt H.B. et al. Systemic inflammation and anaemia in chronic heart failure: a pathophysiological link? Ibid: 487.
8. Anand I., McMurray J.J.V., Whitnorne J. et al. Anemia and its relationship to outcome in heart failure. Circulation 2004; 110; 49–154.
9. Berry C., Norrie J., Hogg K. et al. Nature and prognostic importance of anaemia in heart failure. Europ. Heart J. 2004; 25 (Abstract Supplement): 497.
10. Ceresa M., Capomolla S., Febo O. et al. Anemia in chronic heart failure patients: clinical significance and prognostic value. Europ. Heart J. 2003; 24 (Abstract Supplement): 362.
11. Del Sindaco D., Pulignano G., Di Lenarda A. et al. Impact of anaemia and renal dysfunction on cognitive function in elderly patients with heart failure. Europ. Heart J. 2005; 26 (Abstract Supplement): 501.
12. Komajda M., Cleland J., Di Lenarda A. et al. Clinical profile and outcome of anaemic patients with chronic heart failure in the COMET trial. Europ. Heart J. 2004; 25 (Abstract Supplement): 651.
13. Koziborod M., Smith G.L., Radford M.G. et al. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. Amer. J. Med. 2003; 114: 112–119.
14. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31–41.
15. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man; anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613–618.

16. Hebert K., Horswell Ph.D., Arcement L. A retrospective examination of the independent effect of anemia on mortality among optimally treated congestive heart failure patients. *Europ. Heart J.* 2004; 25 (Abstract Supplement): 498.

17. Ryu K.H., Han S.W., Lee Y. Prevalence of anaemia in hospitalised patients with congestive heart failure (CHF) due to left ventricular systolic dysfunction. *Europ. Heart J.* 2005; 26 (Abstract Supplement): 277.

18. Stewart S., Berry C., McMurray J. Prognostic significance of anaemia in hospitalized heart failure patients. *Europ. Heart J.* 2003; 24 (Abstract Supplement): 487.

19. Шилов А.М., Мельник М.В., Ретивых О.Н., Ким И.Р. Коррекция железодефицитной анемии при хронической сердечной недостаточности. *Рус. мед. журн.* 2005; 13, 19: 1254–1257

20. Tapanlis E.N., Chrissos D.N., Katsaros A.A. et al. Low hematocrit as a predictor of prognosis in congestive heart failure. *Europ. Heart J.* 2005; 26 (Abstract Supplement): 275.

21. Bruggink-Andre de la Porte P.W.F., van der Meer P., Lok D.J.A. et al. Is a possible relation between NTproBNP and anaemia parameters dependent on kidney function in patients with chronic heart failure? *Ibid:* 420.

22. Roik M., Stawicki S., Starczewska M.H. et al. Reduced kidney function and anaemia – strong risk factor of poor outcomes in patients with chronic heart failure. *Ibid:* 444.

ПОШИРЕНІСТЬ АНЕМІЇ В ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ
П.Г. Кравчун, П.І. Ринчак, Л.А. Лапшина

Вивчали поширеність анемії 612 пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Анемію ішемічного генезу виявили у 23,9 % осіб від загального числа хворих ХСН, причому її зустрічальність у жінок майже у 2 рази вища, ніж у чоловіків. Прогресування ХСН асоціювалось з наростанням ступеня анемії, лімфопенією, дисфункцією нирок. Наростання анемії при ХСН супроводжувалося динамікою структурно-функціональних змін міокарда, властивих прогресуванню ХСН внаслідок ішемічного ремоделювання міокарда.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, анемія, кардіогемодинаміка.

ANEMIA'S EXPANSION IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE
P.G. Kravchun, P.I. Rynchak, L.A. Lapshina

Anemia's expansion of 612 patients with chronic heart failure (CHF) were established. Anemia of ischemic genesis was found 23.9 % to the total amount of patients with CHF and women were effected twice more often comparing to men. Progressing of CHF was associated with increasing of anemia's stage, lymphopenia, kidney's dysfunction. Increasing of anemia in CHF was accompanying by the dynamic of structural-functional changes of myocardium, which are common for CHF progressing as for ischemic myocardial remodelling.

Key words: chronic heart failure, anemia, cardiohemodynamic.

Поступила 26.11.07

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЛІПІДНИЙ ОБМІН І СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

Т.Г. Старченко

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

Наведені результати вивчення ліпідного обміну та рівня малонового діальдегіду у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу в динаміці антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії. Запропонована комбінована терапія сприяє корекції процесів перекисного окиснення ліпідів у хворих на гіпертонічну хворобу незалежно від стану вуглеводного обміну, а також позитивним зсувам атерогенних фракцій ліпідів.

Ключові слова: антигіпертензивна терапія, цукровий діабет 2-го типу, ліпідний обмін, малоновий діальдегід.

Артеріальна гіпертензія (АГ) при цукровому діабеті (ЦД) зустрічається значно частіше, ніж у загальній популяції [1]. Поєднання цих захворювань значно підвищує ризик макросудинних ускладнень, включаючи інфаркт міокарда, інсульт, серцеву недостатність і ураження периферичних артерій, що призводить до підвищення кардіоваскулярної смертності [2].

Відомо, що при АГ та супутньому ЦД слід досить жорстко контролювати рівень артеріального тиску (АТ), а вибір антигіпертензивного засобу має суттєве значення, оскільки він повинен бути метаболічно нейтральним і мати органопротекторні властивості. В цьому плані досить ефективними є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Вони здатні пригнічувати активність ренін-ангіотензинової системи, яка є однією із найбільш вагомих в регуляції АТ [3, 4]. Так, встановлено, що ангіотензин-ІІ призводить не лише до підвищення АТ, а й викликає ураження органів-мішеней. Однак, за даними клінічних досліджень, застосування монотерапії не дозволяє нормалізувати АТ. У значної частини хворих адекватного зниження АТ можна досягти лише шляхом комбінації антигіпертензивних засобів [5, 6]. Крім того, потребують медикаментозної корекції метаболічні розлади, які зустрічаються у цієї категорії пацієнтів [7, 8]. При цьому гіперліпідемія порушує активність ферментів, залучених до метаболізму глюкози, і, таким чином, сприяє зростанню інсулінорезистентності, а тривала гіпертригліцеридемія порушує ендотеліязалежну вазодилатацію, викликає оксидантний стрес і є одним із найголовніших чинників розвитку раннього атеросклерозу. Тому визначення особливостей

впливу різних комбінацій антигіпертензивних засобів у поєднанні з гіполіпідемічним лікуванням на клініко-гемодинамічні параметри, ліпідний обмін і пов'язаний з ним стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) буде сприяти патогенетичному обґрунтуванню терапії у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) та супутній ЦД 2-го типу, що і було метою даного дослідження.

Матеріал і методи. Було обстежено 45 хворих на ГХ ІІ ст. та ЦД 2-го типу (основна група) і 42 хворих на ГХ ІІ ст. без порушень вуглеводного обміну. Контрольну групу склали 14 практично здорових осіб. Всім хворим проводилися стандартні клініко-лабораторні і інструментальні дослідження, які дозволяють підтвердити діагноз ГХ та ЦД 2-го типу. Обидві групи хворих отримували в якості антигіпертензивних засобів периндоприл у дозі 8 мг на добу з амлодипіном 5–10 мг на добу чи небівололом в дозі 5 мг 1 раз на добу. Із гіполіпідемічних препаратів призначався аторвастатин по 10–20 мг на добу 1 раз ввечері. Курс лікування тривав 12 місяців. Обстеження хворих проводили до та після курсу терапії.

Ліпідний спектр крові обстежених визначали ферментним засобом на фотометрі – аналізаторі «Humareader № 2106» (Німеччина). Вивчали рівні загального холестерину (ХС), ТГ, ХС ліпопротеїнів низької, дуже низької та високої щільності (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ). Вивчення модифікованих ЛПНЩ проводили за рівнем малонового діальдегіду (МДА) фотометричним методом. Отримані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. При вивченні рівнів АТ у хворих на ГХ ІІ ст. з ЦД 2-го типу в динаміці комбінованої антигіпер-

тензивної терапії інгібітором АПФ периндоприлом і антагоністом кальцію ІІІ покоління амлодипіном, периндоприлом та високо селективним бета-блокатором з NO-активністю небівололом було встановлено, що вона була ефективною (досягнення цільового рівня АТ) відповідно у 69,5 та 68,18 % обстежених. При ГХ ІІ ст. без ЦД кількість хворих з цільовим рівнем АТ була вищою і складала відповідно 77,2 і 75,0 %. Тобто комбінована антигіпертензивна терапія була досить ефективною у хворих на ГХ ІІ ст. як з нормальним, так і з порушеним вуглеводним обміном.

При аналізі тих випадків, коли не було досягнуто адекватного гіпотензивного контролю і до складу зазначеної комбінації антигіпертензивних засобів додавався ще один, виявлено, що ця група хворих, до складу якої увійшли хворі на ГХ ІІ ст. як з ЦД 2-го типу, так і без нього, характеризувалася наявністю надлишкової маси тіла (77,7 %). Крім того, саме у хворих з супутнім ЦД 2-го типу виявлявся високий рівень глюкози натще – $(9,49 \pm 0,8)$ ммоль/л та більш тривалий анамнез ЦД – $(8,4 \pm 2,1)$ років. У хворих з достатнім антигіпертензивним ефектом ці показники склали відповідно $(7,8 \pm 0,4)$ ммоль/л ($p < 0,001$) та $(4,4 \pm 1,8)$ років ($p < 0,001$).

Вивчення впливу тривалого (12 міс) антигіпертензивного лікування на стан ліпідного обміну показало його покращення перш за все з боку ТГ та ЛПНЩ (табл. 1). Так, у хворих на ГХ ІІ ст. та ЦД 2-го типу в процесі лікування периндоприлом і амлодипіном, периндоприлом і небівололом на тлі гіполіпідемічної терапії встановлено зниження рівня ТГ відповідно на 28,3 та 26,5 %. Ці дані підтверджуються, зокрема, результатами робіт інших дослідників, у яких вказується,

що монотерапія небівололом за 6 місяців лікування зменшує рівень ЗХС та ТГ у хворих з ЦД 2-го типу відповідно на 18 та 9 % [9].

З урахуванням того, що метаболізм ліпідів – це дуже динамічний процес, який включає як різноманітні переміщення ліпідів, так і ряд реакцій, що каталізуються ферментами, можна визначити винятково несприятливу ситуацію, що веде до розвитку атеросклерозу та ІХС при ГХ, якщо підвищення рівнів ЗХС, ЛПНЩ супроводжується зменшенням ЛПВЩ. Тому слід вважати позитивною ознакою виявлене поліпшення рівнів останнього у хворих з порушеним вуглеводним обміном на тлі застосування комбінації периндоприлу як з амлодипіном, так і з небівололом.

Слід зазначити, що атерогенні класи ліпопротеїдів є потенційно прозапальними факторами. Це відноситься до ліпопротеїдів, багатих ТГ, – хіломікронів, ЛПДНЩ і особливо ЛПНЩ, які легко проникають у стінку артерії через мембрану клітин ендотелію і там піддаються різного ступеня модифікації, що включає окисдацію ліпідів і апопротеїну-В, агрегацію часток, гідроліз фосфоліпідів і деякі інші хімічні зміни. Окиснені ЛПНЩ викликають нерегульоване захоплення ліпідних часток макрофагами, індуюючи трансформацію останніх у пінисті клітини, стимулюють імунокомпетентні клітини до секреції молекул адгезії і ростових факторів. Тобто одним із вірогідних чинників, що індують процеси атеросклерозу, можуть бути модифіковані ЛПНЩ.

У зв'язку з цим проведено вивчення модифікованих ЛПНЩ за рівнем МДА в динаміці зазначеної терапії в обох групах обстежених.

Відомо, що у хворих на ГХ ІІ ст. та ЦД 2-го типу у порівнянні з хворими на ГХ ІІ ст. з нормальним вуглеводним обміном спостері-

Таблиця 1. Вплив антигіпертензивної терапії на показники ліпідного обміну у хворих, ($M \pm m$) ммоль/л

Антигіпертензивна терапія	ЗХС		ЛПВЩ		ЛПНЩ	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ГХ ІІ ст. + ЦД 2-го типу						
периндоприл + амлодипін	$6,22 \pm 0,33$	$5,20 \pm 0,26^*$	$0,90 \pm 0,05$	$1,20 \pm 0,06^{\#}$	$4,00 \pm 0,04$	$2,80 \pm 0,03^{\wedge}$
периндоприл + небіволол	$6,40 \pm 0,42$	$5,00 \pm 0,39^*$	$1,00 \pm 0,05$	$1,30 \pm 0,04^{\#}$	$4,10 \pm 0,05$	$2,60 \pm 0,03^{\wedge}$
ГХ ІІ ст.						
периндоприл + амлодипін	$5,96 \pm 0,28$	$5,01 \pm 0,24^*$	$1,00 \pm 0,06$	$1,19 \pm 0,05^{\#}$	$3,78 \pm 0,03$	$2,40 \pm 0,05^{\wedge}$
периндоприл + небіволол	$5,80 \pm 0,48$	$5,20 \pm 0,46^*$	$1,10 \pm 0,05$	$1,25 \pm 0,06^{\#}$	$3,80 \pm 0,04$	$2,50 \pm 0,04^{\wedge}$

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

гається активація процесів ПОЛ (за даними визначення МДА) у порівнянні з контрольною групою, а також встановлена суттєва різниця рівня МДА у хворих з ЦД 2-го типу та без нього [10].

Аналіз впливу комбінованої терапії на рівень МДА виявив суттєве зменшення процесів ПОЛ у хворих на ГХ як з нормальним, так і з порушеним вуглеводним обміном (табл. 2). При цьому рівень МДА у хворих

Таблиця 2. Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на рівень МДА хворих на ГХ II ст. з ЦД 2-го типу

Антигіпертензивна терапія	МДА, (M±m) нмоль/мг білка	
	до лікування	після лікування
Периндоприл + амлодипін	18,91±1,38	12,23±1,27*
Периндоприл + небіволол	19,95±1,17	12,53±1,07*

* p<0,001.

на ГХ II ст. без порушення вуглеводного обміну на тлі застосування периндоприлу з амлодипіном чи небівололом знизився відповідно на 42 і 38 %. Слід зазначити, що одним із механізмів, який викликає зменшення вільнорадикального окиснення, є блокада ангіотензину-II інгібітором АПФ, оскільки відомо, що саме ангіотензин-II індукує секрецію адгезивних молекул, стимулюючи утворення перекисних радикалів і пригнічуючи активність NO, хоча відомо також, що під впливом бета-блокаторів (небіволол) також спостерігається зменшення рівня МДА [11].

Особливу увагу привертають дані, які отримані у хворих з недосягнутим цільовим рівнем АТ та ЦД 2-го типу. У цієї категорії хворих рівень МДА склав до лікування

(22,24±2,66) нмоль/мг білка, після лікування (18,07±2,02) нмоль/мг білка. Як свідчать отримані результати, вміст МДА після лікування залишався досить високим, що вказує на зменшення синтезу NO на тлі оксидативного стресу, зумовленого зв'язуванням його вторинними ліпідними радикалами. При цьому спостерігається не лише підвищення АТ, а й зниження ефективності запропонованих антигіпертензивних схем лікування.

Отже, комбінована антигіпертензивна терапія інгібітором АПФ і антагоністом кальцію, інгібітором АПФ і бета-блокатором на тлі гіполіпідемічного лікування супроводжується сприятливою динамікою показників ліпідного обміну та суттєвим пригніченням процесів вільнорадикального окиснення у хворих на ГХ II ст. як з нормальним, так і з порушеним вуглеводним обміном.

Висновки

1. Тривала (12 міс) комбінована антигіпертензивна терапія периндоприлом і амлодипіном, периндоприлом і небівололом на тлі гіполіпідемічної терапії дозволяє досягти цільових рівнів АТ у переважній більшості хворих на ГХ II ст. як з ЦД 2-го типу, так і без нього, викликає суттєве поліпшення стану атерогенних ліпопротеїдів.

2. Комбінована антигіпертензивна терапія на тлі гіполіпідемічного лікування сприяє корекції процесів перекисного окиснення ліпідів у хворих на ГХ II ст. як з порушеним, так і з нормальним вуглеводним обміном.

3. Недосягненість цільових рівнів АТ у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ЦД 2-го типу на тлі двокомпонентної антигіпертензивної терапії зумовлена наявністю надлишкової маси тіла, тривалим перебігом ЦД, високим рівнем глікемії натще та вираженою активацією пероксидації ліпідів.

Література

1. *Simonson D.C.* Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988, 11: 821–827.
2. Hypertension in diabetes study (HDS). Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J. Hypertens*, 1993, 11: 309–317.
3. *Куприна А.А., Белоусов Ю.Б.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с артериальной гипертензией: принципы выбора препарата. *Фарматека* 2006; 13: 52–55.
4. *Lonn E.M., Yusuf S., Jha P. et al.* Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056–2069.
5. *Кобалава Ж.Д.* Место комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии. *Клин. фармакол. и терапия* 2001; 10: 59–63.
6. *Березин А.Е.* Стратегические подходы к профилактике и лечению артериальной гипертензии. *Обзор клинических рекомендаций. Укр. мед. часопис* 2007; VII-VIII: 18–24.
7. *Бутрова С.А.* Современные возможности и перспективы терапии метаболического синдрома. *Трудный пациент* 200; 6–7: 31–34.
8. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes care* 2003; 26: 80–82.

9. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Применение бета-блокаторов в лечении больных артериальной гипертонией: новые возможности и перспективы. Рус. мед. журн. 2005; 19, 13: 1265–1268.

10. Старченко Т.Г., Коваль С.М., Резнік Л.А. Роль пероксидації ліпідів в ремоделюванні серця у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу. Укр. мед. альманах 2007; 4: 76–78.

11. Верткин А.А., Барабашкина А.В., Ткачева О.Н. и др. Влияние небиволола на состояние сердечно-сосудистой системы и почек при сохраняющейся после родов артериальной гипертонии. Рос. кардиол. журн. 2005; 2: 55–59.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Т.Г. Старченко

Представлены результаты изучения липидного обмена и уровня малонового диальдегида у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа в динамике антигипертензивной и гиполипидемической терапии. Предложенная комбинированная терапия способствует коррекции процессов перекисного окисления липидов у больных гипертонической болезнью независимо от состояния углеводного обмена, а также положительным сдвигам атерогенных фракций липидов.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, сахарный диабет 2-го типа, липидный обмен, малоновый диальдегид.

INFLUENCE COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPIES ON LIPID EXCHANGE AND CONDITION OF PEROXIDATION LIPIDS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS 2 TYPES

T.G. Starchenko

Results of studying lipid exchange and a level of malonic dialdehyde in patients with essential hypertension and diabetes mellitus 2 types in dynamics antihypertensive therapy are presented. The offered combined therapy promotes correction of processes peroxidation lipids in patients with essential hypertension and diabetes mellitus 2 types is not dependent on a glucose metabolism and also positive to shifts atherogenic fractions of lipids.

Key words: antihypertensive therapy, diabetes mellitus 2 types, lipid exchange, malonic dialdehyde.

Поступила 07.02.08

ПЕДІАТРІЯ

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАРКЕРОВ
КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ
С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ*В.Г. Чернуский, А.Д. Морозова**Харьковский национальный медицинский университет*

Показаны особенности изменений показателей маркеров клеточного иммунитета у детей, больных бронхиальной астмой. Выявлены изменения по гипосупрессивному типу маркеров CD3, CD8 и В-лимфоцитов CD19 и повышение на их фоне CD95. Указанные изменения являются патогенетической основой для развития хронического воспаления в бронхолегочной системе и усугубления тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, иммунный статус, маркеры клеточного иммунитета, иммунодефицитные состояния.

Среди нозологических и неспецифических заболеваний детского возраста бронхиальная астма (БА) занимает одно из ведущих мест как распространенный патологический процесс, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление с преобладанием реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [1, 2].

Исходя из признания аллергического генеза, этиопатогенез данного заболевания следует рассматривать в двухстадийном развитии – сенсibilизация и аллергическое разрешение. I стадия этиопатогенеза – результат действия аллергенов различной природы и происхождения, то есть гетерогенных факторов со свойствами гаптенов, способных изменять иммунореактивность по параметрам гуморального и клеточного иммунитета. На II стадии этиопатогенеза реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, а также их взаимоотношения при БА у детей могут быть представлены либо изолированно, либо одновременно, либо в течение заболевания последовательно сменять друг друга [1, 3].

Выявление состояния иммунологической недостаточности или гиперактивации в различных звеньях иммунной системы, а также возможного сочетания этих состояний при БА у детей дает возможность уточнить патогенетические механизмы развития заболевания [3, 4]. Именно поэтому изменения в соотношении показателей маркеров клеточного иммунитета с высокой диагностической точностью позволяют определить

переключение патологического процесса у детей, больных БА, с реакций гиперчувствительности немедленного типа на таковые замедленного типа, развитие апоптоза клеточно-тканевых структур, пролиферативных процессов в бронхолегочной системе и тяжесть течения заболевания [2, 5].

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей изменения показателей маркеров клеточного иммунитета у детей с различными формами БА.

Материал и методы. Проведено комплексное клинко-иммунологическое обследование 228 детей в возрасте от 5 до 14 лет, больных БА в периоде обострения. Из них с инфекционно-аллергической формой заболевания (ИАБА) было 82, со смешанной (СМБА) – 70, с атопической (АТБА) – 76 детей. Исследование клеточного звена иммунитета (CD19 – В-лимфоциты, CD3 – T_{общ.}-лимфоциты, CD4 – Т-хелперы, CD8 – Т-супрессоры, CD95 – мононуклеары, несущие на клеточной мембране один из маркеров апоптоза) проводили с помощью моноклональных антител, используя коммерческие наборы, полученные в иммунохимической компании «Сорбент-ЛТД» (Москва), в реакции непрямой поверхностной иммуофлюоресценции [5].

Полученные результаты были подвергнуты математическому анализу с использованием t-критерия Стьюдента [6]. Проверку вариационных рядов на нормальность распределения выборки осуществляли на основе вычисления показателей асимметрии и экс-

цесса [7]. Степень отклонений того или иного показателя оценивали по А.Н. Зосимову и В.П. Голикову [8].

Результаты и их обсуждение. Анализ показателей маркеров клеточного иммунитета свидетельствует о снижении Т-лимфоцитов CD3 при ИАБА, АТБА и демонстративно при СМБА, а также CD8. Можно заключить, что система клеточного иммунитета адекватно не реагирует на динамику развития заболевания в результате снижения продукции сенсibilизированными Т-лимфоцитами регуляторных цитокинов и переключения синтеза на цитокины, определяющие патогенез и тяжесть течения БА (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, TNF₂, GM-CSF) [1, 3], которые обладают бронхоконстрикторным, цитотоксическим действием, а также способностью индуцировать апоптоз клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы. Последнее подтверждается повышенными значениями маркеров CD95, несущих на своей поверхности ген апоптоза, в зависимости от тяжести течения заболевания, что приводит к стимуляции продукции цитотоксических ткане- и клеточно-специфических аутоантител (табл. 1 и 2).

Определение степени отклонения значений показателей Т-системы иммунитета у детей, больных ИАБА, показало, что лишь увеличение содержания CD95 вызвало равномерное и высокозначимое ($t = 11,32$) отклонение от контроля. По остальным параметрам установлены лишь тенденции. В порядке ранжирования они имели вид ($p < 0,05$) CD3 ($t = 1,38$) → CD8 ($t = 1,28$) → CD4/CD8 ($t = 1,14$) → CD4 ($t = 0,44$).

Таблица 1. Показатели маркеров клеточного иммунитета у обследованных детей с различными формами БА, ($M \pm m$) %

Маркер клеточного иммунитета	Нормативные показатели маркеров клеточного иммунитета	ИАБА (n=82)	СМБА (n=70)	АТБА (n=76)
CD19	18,15±1,20	16,42±1,12 E _x =0,27	15,34±1,06 E _x =0,21	16,20±1,09 E _x =0,31
CD3	61,42±1,80	56,70±3,10 E _x =0,45	55,77±2,89 E _x =0,37	59,04±3,43 E _x =0,58
CD4	30,15±1,60	31,34±2,19 E _x =0,64	32,18±1,68 E _x =0,29	35,12±2,17 E _x =0,47
CD8	26,18±1,30	22,37±1,26 E _x =0,41	20,98±1,14* E _x =0,39	18,82±1,16* E _x =0,54
CD95	5,80±0,73	28,06±1,62* E _x =-0,22	34,09±2,18# E _x =-0,43	22,07±1,39# E _x =-0,18
CD4/CD8	1,19±0,10	1,40±0,07# E _x =-0,12	1,50±0,09 E _x =-0,19	1,90±0,13* E _x =-0,15

Примечания: Здесь и в табл. 2. 1. $p < 0,05$; * достоверные различия между показателями клинических форм БА и нормативными; # между СМБА и АТБА. 2. E_x – показатель нормальности распределения выборки (E_x=0).

У детей, больных СМБА, как и при ИАБА, наиболее значительным нарушением Т-системы иммунитета было увеличение содержания CD95 ($t = 13,73$). На втором ранговом месте оказалось снижение CD8 ($t = 2,26$). При этом степень отклонения от норматива CD95 более чем в 6 раз превосходила такую CD8. Затем CD3 ($t = 1,80$) → CD4/CD8 ($t = 1,22$) → CD4 ($t = 0,44$).

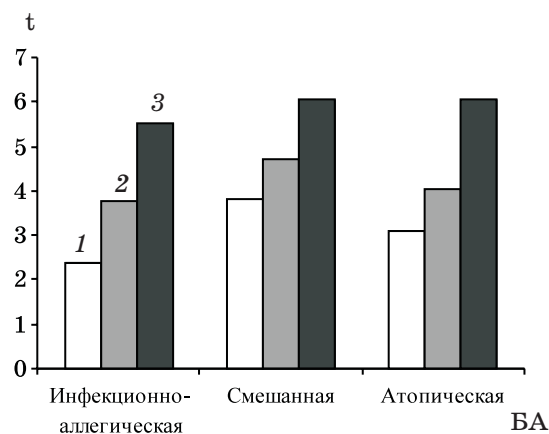
В группе детей, больных АТБА, как и при других формах заболевания, наиболее значимым нарушением было увеличение CD95 ($t = 9,41$). Затем CD8 ($t = 3,61$) → CD4/CD8 ($t = 2,52$) → CD4 ($t = 1,48$) → CD3 ($t = 0,62$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что независимо от формы заболевания ведущим нарушением Т-системы явилось увеличение CD95, определяющих апоптоз клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы.

Комплексная оценка степени нарушения Т-системы иммунитета в группах больных в зависимости от тяжести заболевания показала, что для всех форм БА отмечено нарушение функции Т-системы иммунитета (рисунки).

При этом отчетливо выявляется прямая корреляция между степенью отклонения Т-системы иммунитета и тяжестью заболевания. Особенно резкое увеличение t-критерия наблюдается у больных с тяжелым течением БА. Что касается степени отклонения от норматива показателей Т-системы иммунитета в целом по каждой из групп, то особых различий не отмечено. Их величины были несколько выше у детей со смешанной формой БА ($t = 4,86$), наименьшие – у детей, больных

Таблица 2. Данные маркеров клеточного иммунитета у обследованных детей

Маркер клеточного иммунитета	ИАБА			СМБА
	легкая (28)	средн. тяжести (30)	тяжелая (24)	легкая (24)
CD3, % (N 61,42±1,80)	59,42±3,48 E _x =0,67	57,31±3,03 E _x =0,72	53,49±2,65* E _x =0,63	58,18±3,08 E _x =-0,69
CD4, % (N 30,15±1,60)	30,48±2,24 E _x =0,52	31,19±2,25 E _x =0,46	32,35±2,12 E _x =0,55	29,23±1,57 E _x =-0,44
CD8, % (N 25,18±1,30)	24,86±1,53 E _x =0,39	22,71±1,82 E _x =0,34	19,54±1,83* v=0,28	23,34±1,14 E _x =-0,53
CD95, % (N 5,80±0,73)	17,83±1,18 ^{&#} *	26,58±1,73 ^{*#}	39,76±2,27 ^{&#} *	22,73±1,09 ^{&#} *
CD4/CD8, усл.ед (N 1,19±0,10)	1,20±0,08 E _x =0,12	1,40±0,13 E _x =0,18	1,60±0,17* E _x =0,22	1,20±0,09 E _x =-0,14



Комплексная оценка степени отклонения от норматива Т-системы иммунитета в зависимости от формы и тяжести БА:
1 – легкая; 2 – среднетяжелая; 3 – тяжелая

инфекционно-аллергической БА ($t = 3,89$), у детей с атопической БА ($t = 4,42$)

Выявленная зависимость нарастания нарушений Т-системы иммунитета по мере прогрессирования тяжести заболевания может свидетельствовать о значительной роли вторичных механизмов патогенеза БА в обще-

суммарной величине отклонения показателей Т-системы от норматива.

Для подтверждения этого положения была изучена роль первичных и вторичных механизмов в нарушении Т-системы иммунитета (табл. 3).

Данные табл. 3 свидетельствуют, что в увеличении числа CD3 и снижении CD8 доминирующую роль (70–80 %) играют вторичные механизмы патогенеза, то есть тяжесть течения заболевания. Что касается увеличения CD4 и CD95, то вклад в этот процесс первичных и вторичных механизмов оказался примерно равным. Повышение CD4/CD8 у больных атопической и смешанной формой БА в большей степени зависит от первичных механизмов (70 %), а у больных инфекционно-аллергической – связано только с тяжестью заболевания (96,15 %).

Таким образом, у детей, больных БА, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, имеет место иммунологическая недостаточность Т-звена иммунной системы в виде гипосупрессии в системе маркеров CD8. Состояние В-звена (CD19) иммунной системы у данного контингента де-

Таблица 3. Доля вклада в нарушения гомеостаза показателей Т-системы иммунитета первичных и вторичных механизмов патогенеза БА у детей

Показатель маркеров клеточного иммунитета	Доля вклада, %		
	ИАБА	СМБА	АТБА
CD3	20,65/79,35	–	–
CD4	–	50,21/49,79	–
CD8	6,38/93,62	32,79/67,21	27,39/72,61
CD4/CD8	3,95/96,15	69,92/31,08	71,43/28,57
CD95	45,59/54,41	49,06/50,94	52,91/47,29

Примечание. В числителе – первичные механизмы, в знаменателе – вторичные.

в зависимости от тяжести течения БА, ($M \pm t$) %

		АТБА		
середн. тяжести (22)	тяжеляя (24)	легкая (30)	середн. тяжести (24)	тяжеляя (22)
56,47±3,12	52,67±2,13*	61,12±4,08	59,24±3,11	56,75±3,42
$E_x = -0,58$	$E_x = -0,71$	$E_x = -0,68$	$E_x = -0,74$	$E_x = 0,65$
30,54±2,21	31,97±2,04	33,76±2,45	31,81±1,45	36,78±2,18*
$E_x = -0,29$	$E_x = -0,58$	$E_x = -0,34$	$E_x = -0,19$	$E_x = 0,51$
21,43±1,54	18,17±1,26*	21,12±1,83	19,15±1,13*	16,19±0,98*
$E_x = -0,37$	$E_x = -0,62$	$E_x = -0,43$	$E_x = -0,28$	$E_x = 0,38$
36,64±2,03**	42,91±2,53**	15,34±1,04**	20,37±1,46**	30,49±1,96**
$E_x = -0,40$	$E_x = -0,47$	$E_x = -0,56$	$E_x = -0,41$	$E_x = 0,23$
1,40±0,14	1,70±0,19*	1,60±0,20	1,80±0,23*	2,30±0,32*
$E_x = -0,19$	$E_x = -0,26$	$E_x = -0,11$	$E_x = -0,20$	$E_x = 0,34$

тей характеризується В-лімфоцитопенією. Можна полагати, що розвиток хронічного запалення при БА у обстежених дітей пов'язано з комбінованою імунологічною недостаточністю, що поєднується з «негативною активацією» ведучих кліток

воспаления – мононуклеарных фагоцитов на фоне гипосупрессии по маркерам CD8, что, в свою очередь, способствует возникновению рецидивирующих инфекционных осложнений и деструктивных изменений в бронхолегочной системе.

Литература

1. Кирдей Е.Г. Вторичные или приобретенные иммунодефицитные состояния организма. Журн. инфекц. патологии 1999; 6: 3–8.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Медицина, 1997. 347 с.
3. Майборода А.А., Цибель Б.Н., Семинский И.Ж., Кирдей Е.Г. Механизмы индукции и развития воспаления. Сиб. мед. журн. 1995; 1: 5–8.
4. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Современные медицинские технологии. М.: Медицина, 2000. 544 с.
5. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высш. шк., 1990. 352 с.
6. Зосимов А.М., Голік В.П. Дисертаційні помилки. Харків: Торнадо, 2003. 199 с.
7. Зосимов А.Н., Голік В.П. Системный анализ в медицине. Харьков: Торнадо, 2000. 78 с.
8. Grayson Mitchell H., Bochner Bruce S. New concept in the pathogenesis and treatment of allergic asthma. Mount Sinai J. Med. 1998; 4: 246–256.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ МАРКЕРІВ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

В.Г. Чернуський, Г.Д. Морозова

Наведені особливості змін показників маркерів клітинного імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму. Виявлені зміни за гіпосупресивним типом маркерів CD3, CD8 і В-лімфоцитів CD19 та підвищення на їх фоні CD95. Вказані зміни є патогенетичною основою для розвитку хронічного запалення в бронхолегеневій системі та поглиблення тяжкості течії захворювання.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, імунний статус, маркери клітинного імунітету, імунodefіцитні стани.

THE FEATURES OF MARKER ACTIVITIES OF CELLULAR IMMUNITY IN CHILDREN WITH DIFFERENT FORMS OF BRONCHIAL ASTHMA

V.G. Chernuskiy, A.D. Morozova

The features of marker activities of cellular immunity in children with BA are shown. It is done in a pretty factual material. The changes are discovered in hyposuppressive type of markers CD3, CD8, B-lymphocytes CD19 and the increase of CD95. Shown changes are pathogenetic basis for the development of chronic inflammation in bronchopulmonary system and the increase of heaviness of the clinical course.

Key words: bronchial asthma, children, immune state, cellular immunity markers, immunodeficiency states.

Поступила 27.12.07

ФІЗІОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

ЗНАЧЕНИЕ МЕТОДИКИ ДВУХ РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ
В ОЦЕНКЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ
ФОРМИРОВАНИЯ АУТОАГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ*Т.М. Воробьева, Т.В. Ткаченко**ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии», г. Харьков*

Показано, что у лиц с депрессивными расстройствами и аутоагрессивным поведением эффективность применения краниоцеребральной гипотермии зависит от состояния основных нервных процессов (возбуждения и торможения, их подвижности и индукции), которые являются базисными в формировании специфичности проявлений депрессивных расстройств и определяющих особенности аутоагрессивного поведения.

Ключевые слова: основные нервные процессы, методика двух раздражителей, аутоагрессивное поведение, краниоцеребральная гипотермия.

В последние десятилетия в исследованиях факторов и механизмов аутоагрессивного поведения особое внимание уделяется психологическому аспекту этой проблемы. Вместе с тем ее плодотворное развитие возможно только с позиций единства биологического и психического, именно патофизиологическое направление сближает психиатрию, психологию и нейрофизиологию [1]. В связи с этим важное значение приобретает концепция И.П. Павлова о рефлексе цели, которую далее развил В.П. Протопопов, создав теорию стимул-преградной ситуации. Именно стимул-преградная ситуация содержит в себе рефлекс преодоления, то есть мобилизует ответные реакции человека на действие факторов внешней среды, в числе которых имеют место и социальные отношения, природа личности, когда в качестве преграды выступают логические преграды [2]. С этих позиций А.Н. Шогам рассматривал сознание как процесс оценки действий, чувств, состояний, суждений специальным аппаратом «третичным акцептором», имеющим отношение к работе обеих сигнальных систем [3]. Эти представления раскрывают суть ряда психопатологических синдромов. Важное значение в мобилизации реакции преодоления как механизма построения функциональных систем простых и сложных психических форм поведения имеют эмоции как оценочный аппарат реализации мотивации. Из общих социальных и биологических позиций следует дать определение влечению (мотивации). Влечение – внутреннее состоя-

ние (чувство), направленное на его ликвидацию (например, голода, жажды) и получение удовлетворения, которое сопровождается положительной эмоцией. Есть в мозгу ее анатомо-функциональный субстрат [4, 5], эмоциональные модели, которые отражают ценность событий (например, потребность в искусстве, играх), если они заряжают положительными эмоциями, есть удовольствие от новизны, удовольствие от познавательной деятельности. В условиях депривации мотивации влечения к положительным эмоциям, когда имеет место чрезмерное стремление к эмоциональным контактам, приобретающим характер страсти, снижение побудительной силы мотивов личности и возникновение на этой основе необходимости заполнения ее дефектов приводит к возрастанию импульсивных желаний. При этом смена мотивационных установок происходит почти на подсознательном уровне. Рассогласование потребности и результата в условиях психопатологических проявлений личности может приводить к реализации модели удовольствия в акцепторе результата через аутоагрессию, вплоть до самоубийства. В этой цепи нейропсихологических явлений значение имеет состояние основных нервных процессов – возбуждения и торможения, которые составляют базис любого поведенческого акта, и исследование этого аспекта в проблеме аутоагрессивного поведения представляется важным.

Исходя из изложенного, необходимо исследовать у больных депрессивным рас-

стройством с аутоагрессивным поведением этих нейрофизиологических базисных состояний, которые непременно определяют и модулируют психические расстройства, в частности психологические, у данного контингента больных. В связи с этим для оценки силы возбудительного процесса в центральной нервной системе, его подвижности, концентрации, индукции, взаимодействия с тормозными процессами нами была использована «методика двух раздражителей», предложенная А.А. Крамовой и Т.М. Воробьевой [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей возбудительного процесса, его силы, подвижности, индукции, торможения во II сигнальной системе и его роли в психопатологических проявлениях у больных депрессивным расстройством с аутоагрессивным поведением.

Материал и методы. Исследования были проведены на 94 лицах, страдающих депрессией после совершения незавершенной суицидальной попытки. Из них первую группу составили 49 испытуемых с рекуррентным депрессивным расстройством, вторую – 45 испытуемых, страдающих депрессивным расстройством в результате острой реакции на стресс. В исследование включались лица женского пола в возрасте от 20 до 50 лет после подписания ими информированного согласия. Для изучения особенностей основных нервных процессов во II сигнальной системе у лиц с аутоагрессивным поведением использовалась методика двух раздражителей по Крамовой–Воробьевой [7]. Суть методики заключается в следующем: испытуемому предъявляют два одновременно действующих раздражителя, адресующихся ко II сигнальной системе: одно раздражение (основное) требует со стороны испытуемого реакции, на второе же раздражение (помеху) испытуемый не должен реагировать. Испытуемому предъявляли последовательно с промежутком 10 мин два списка по 15 слов в каждом, не связанных по смыслу, но включающих 1–2 эмоционально значимых слова. Эти списки пациенту предлагали запоминать на протяжении 45 с, а затем запомнившиеся слова записать. Первый список давался без дополнительных раздражителей; с предъявлением второго одновременно включалась магнитофонная запись, воспроизводившая текст популярного стихотворения с учетом возраста и образования испытуемых.

Исследования особенностей основных нервных процессов проводились до краниоцеребральной гипотермии [8], а затем на 21-е сутки после проведения гипотермии. Статистическую обработку проводили методом Стьюдента–Фишера.

Результаты. В группе испытуемых, страдающих эндогенным депрессивным расстройством, было выявлено снижение силы основных нервных процессов – возбуждения и торможения. Испытуемые включались в работу с трудом, нуждались в инициации экспериментатором побуждения к выполнению задания. В среднем по группе количество запоминаемых слов без раздражителя-помехи составило $(8,12 \pm 1,23)$ слов из 15 предлагаемых, на фоне же звучания известного текста, например «Смерть поэта», – $(6,34 \pm 2,03)$ слов.

Запоминание предлагаемого списка слов во втором варианте постановки эксперимента было труднее для 86,1 % испытуемых. Они воспроизводили на 3–6 слов меньше, чем без раздражителя-помехи. Только 13,9 % испытуемых и в первой постановке эксперимента и во второй (на фоне звучания знакомого текста) воспроизводили одинаковое количество слов. Разница в одно слово не учитывалась.

По-видимому, у испытуемых, которые запоминали на фоне раздражителя-помехи меньше слов, очаг возбуждения в мозгу, направленный на восприятие слов-раздражителей, был недостаточно сильным, чему соответствовало слабое индукционное торможение. Это было обусловлено тем, что возникла ориентировочная реакция на звучание знакомых словесных сигналов (стихотворение и др.), воспроизводимых магнитофонной записью, а также воспроизведение энграмм памяти (следовых процессов). Таким образом, реакция, возникавшая в этом случае, вызывала сильный очаг возбуждения во II сигнальной системе по механизмам ориентировочной реакции на новизну раздражителя. Последняя создавала конкурентный очаг возбуждения, вступающий в реципрокные отношения с очагом возбуждения, направленным на запоминание предлагаемого списка слов.

Запоминание одинакового количества слов в предъявляемых списках в исходном фоне и в условиях звучания знакомого текста (хранящегося в энграммах памяти) свидетельствовало об исходно сильном очаге возбуждения в мозгу. Этот очаг создавал отрицательную индукцию, которая исключала возможность возникновения ориентировочной реакции на другой сильный звуковой раздражитель в результате воспроизведения энграмм памяти.

Особо следует отметить тот факт, что испытуемые прочно запоминали эмоционально значимые слова, такие как «тревога», «радость», «обида», «обман», «усталость», то есть эмоциональное возбуждение служило одним из иницирующих психофизиоло-

гических механизмов регистрации информации и ее хранения в энграммах памяти.

Через 21 день после краниocereбральной гипотермии в результате использования методики двух раздражителей четко прослеживались три подгруппы испытуемых. В первую входили 8,5 % лиц, которые запомнили на фоне раздражителя-помехи больше слов, во вторую – 19,4 % испытуемых, которые в обеих постановках исследования запоминали равное количество слов. Остальные 72,1 % испытуемых запомнили на фоне звучания записи на 2–5 слов меньше. При этом количество слов, запоминаемых без дополнительного раздражителя, в среднем по группе выросло с $8,12 \pm 1,23$ до $10,86 \pm 2,46$, на фоне магнитофонной записи – с $6,34 \pm 2,03$ до $9,34 \pm 1,96$ (рисунок, а).

Интересны результаты, полученные во второй группе испытуемых, страдающих депрессивным расстройством в результате острой реакции на стресс. Функциональное состояние возбуждительного и тормозного процессов у них отличается от такового испытуемых первой группы. Так, женщины с экзогенной депрессией с аутоагрессивным поведением при предъявлении методики двух раздражителей включались в исследование более охотно, чем испытуемые с эндогенной депрессией. И средний показатель запоминаемых слов в группе с экзогенной депрессией был выше и составил ($10,67 \pm 2,14$) слов из 15 без предъявления дополнительного раздражителя, ($9,32 \pm 2,56$) слов – на фоне звучания знакомого текста. При этом запомнить слова во втором случае 79,2 % испытуемым было сложнее, и они воспроизводили на 3–4 слова меньше. В заученном списке у 44,4 % испытуемых встречались ошибки.

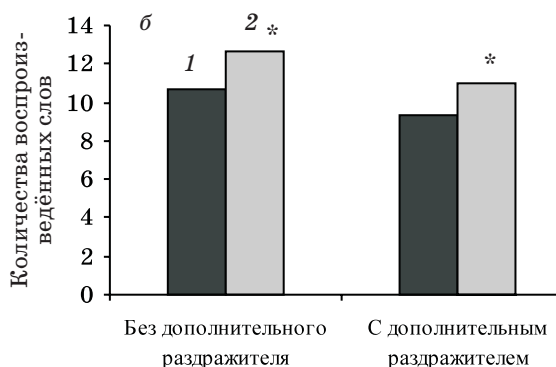
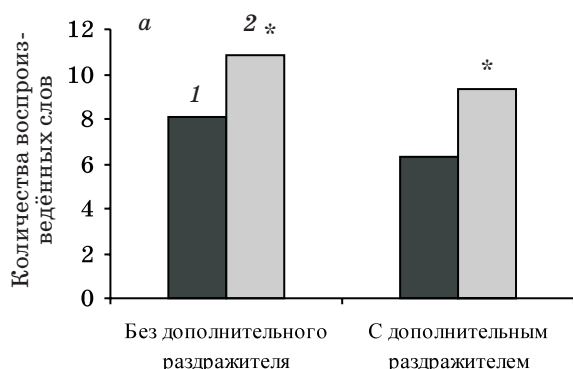
Через 21 день после краниocereбральной гипотермии проведение методики двух раздражителей привело к разделению испытуемых на три подгруппы. В первую входили те, кто на фоне магнитофонной записи запоми-

нали меньше слов (55,5 %), во вторую – те, которые в обоих вариантах исследования запомнили равное количество слов (24,4 %), в третью – те, кто при звучании раздражителя-помехи запомнили больше слов (20,1 %). Количество слов, запоминаемых без звучания раздражителя-помехи, в среднем по группе составило $12,67 \pm 1,76$, на фоне звучания – $11,04 \pm 2,17$ (рисунок, б).

Подводя итог результатам исследования особенностей основных нервных процессов – возбуждения и торможения, их подвижности и силы, можно сделать заключение, что для оценивания психофизиологического состояния больных с депрессивными расстройствами с аутоагрессивным поведением имеет значение изучение именно базисных состояний деятельности мозга, которые определяют механизмы психофизиологических функций. Информативным в оценке этих процессов явилось применение методики двух раздражителей. Результаты, полученные с ее использованием, позволили судить об эффективности применения метода краниocereбральной гипотермии для коррекции нарушенных психофизиологических функций.

Показано, что для женщин, страдающих депрессивным расстройством с аутоагрессивным поведением, характерно замедление подвижности и силы нервных процессов (возбуждения и торможения). Причем более выраженные нарушения были выявлены в группе женщин с эндогенной депрессией.

Воздействие краниocereбральной гипотермии приводило к повышению тонуса коры головного мозга, что находило отражение в усилении подвижности и силе основных нервных процессов, которые способствовали улучшению адаптивных процессов – общей адаптации и избирательной (психоэмоциональной). Следует отметить тот факт, что у лиц с реактивной депрессией улучшение исследуемых процессов было более выраженным.



Динамика изменения показателя количества воспроизводимых слов по методике двух раздражителей у женщин, страдающих эндогенной (а) и реактивной (б) депрессией с аутоагрессивным поведением, под воздействием краниocereбральной гипотермии (1 – до нее; 2 – через 21 сутки). $p < 0,005$

От исходной силы возбуждательного процесса мозга (его подвижности, отрицательной и положительной индукции), обусловленной как функциональным состоянием коры больших полушарий, так и восходящими влияниями на нее неспецифической активирующей системы мозга (мезэнцефалической ретикулярной формации), зависят и сопряженные с ней психоэмоциональные реакции, происходящая концентрация внимания и памяти.

Таким образом, состояние основных нервных процессов мозга является важным базисным фоном, определяющим психоген-

ный статус у лиц, совершивших незавершенную суицидальную попытку. Краниocereбральная гипотермия подавляет аутоагрессивное поведение – поведенческий акт, в котором системообразующим фактором является уход в пассивную защиту или результат избавления от психогенной ситуации аутоагрессивной мотивацией. Механизмом действия краниocereбральной гипотермии является усиление адаптивных процессов физиологического и психологического толка по принципу стресс-реакции на холодное воздействие.

Литература

1. *Воробьева Т.М., Кутько И.И.* Развитие идей единства биологического и психического в Украинском НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии: История украинской психиатрии. Под общей ред. И.И. Кутько и П.Т. Петрюка. Т. 1. Харьков, 1994: 7–13.
2. *Протопопов В.П.* Условия образования моторных навыков и их физиологическая характеристика. К.: Медгиз УССР, 1935. 101 с.
3. *Шогам А.Н.* Проблема сознания и психологическая модель личности: Проблемы сознания. М., 1966: 195–211.
4. *Анохин П.К.* Предисловие к книге Гельгорна Э., Луфборру Дж. «Эмоции и эмоциональные расстройства». М.: Мир, 1996: 5–18.
5. *Воробьева Т.М.* Исследование функциональной организации системы положительных эмоций: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1978. 44 с.
6. *Воробьева Т.М., Лещенко А.Г., Ровинская С.А.* Психофизиологический анализ изменений памяти разных модальностей человека. Психологические механизмы памяти и ее зональности. Харьков, 1970: 43–49.
7. *Крамова А.А.* О функциональных особенностях и связях второй сигнальной системы. Головной мозг и регуляция функций. К., 1963: 19–21.
8. Пат. 63708А. МПК А61М19/00 Спосіб лікування психотичних та непсихотичних психічних розладів. П.В. Волошин, А.М. Бачериков, Л.Ф. Шестопалова та ін., ІНПН АМНУ. Заявл. 02.06.2003; Опубл. 15.01.2004. Бюл. № 1.

ЗНАЧЕННЯ МЕТОДИКИ ДВОХ ПОДРАЗНИКІВ В ОЦІНЦІ НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ АУТОАГРЕСИВНОЇ ПОВЕДІНКИ

Т.М. Воробйова, Т.В. Ткаченко

Показано, що у осіб з депресивними розладами із аутоагресивною поведінкою ефективність застосування краниocereбральної гіпотермії залежить від стану основних нервових процесів (збудження та гальмування, їх рухливості та індукції), які є базисними у формуванні специфічності проявів депресивних розладів і визначають особливості аутоагресивної поведінки.

Ключові слова: основні нервові процеси, методика двох подразників, аутоагресивна поведінка, краниocereбральна гіпотермія.

SEGNIIFICANCE OF METHOD TWO IRRITANTIONS IN ESTIMATION OF NEUROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF FORMING OF AUTOAGGRESSIVE BEHAVIOR

Т.М. Vorobyova, Т.В. Tkachenko

It is showed that at persons with the depressive disorders and autoaggressive behavior efficiency of application of craniocerebrale hypothermia (CH) depends on the state of basic nervous processes (excitation and braking, their mobility and induction) which are bases in forming of specificity of displays of the depressed disorders and determining the features of autoaggressive behavior.

Key words: basic nervous processes, method two irritantions, autoaggressive behavior, craniocerebrale hypothermia.

Поступила 03.03.08

ОТРАЖЕНИЕ НЕОСОЗНАВАЕМОЙ УСТАНОВОЧНОЙ МОТИВАЦИИ У РОДИТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ С НЕВРОЗОМ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУГГЕСТИВНОЙ ПСИХОТЕРАПИИ

П.А. Цай

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Показано, что параллельно с проведением психотерапии детей с неврозом и невротическим развитием личности следует проводить психологическую коррекцию установки у родителей, взаимоотношения с детьми у которых неблагополучные. Установлено, что эффективность психотерапии, проводимой с учетом латерализации правого полушария и коррекции родительского влияния, составляет по критерию «значительное улучшение» 87,7 % (в контрольной группе 63,2 %).

Ключевые слова: *невроз, психологическая коррекция, суггестивная психотерапия, латерализация правого полушария.*

Лечение детей с невротическими расстройствами психики на современном этапе основано на принципах фармакодинамической терапии, которая, однако, не дает удовлетворительных результатов. В большинстве случаев не приходится говорить об удовлетворительных результатах психотерапии, построенной на психологической модели в аспекте психодинамической психотерапии [1, 2]. При всем том, что достигнутые результаты говорят о наметившемся прогрессе в терапии, в случаях гиперкинетических расстройств поведения, а также фобических и депрессивных состояний полного успеха специалисты, занимающиеся суггестивной психотерапией, не достигли. Поэтому изучение и определение суггестивных и других механизмов бессознательной психики, развивающих и тормозящих достижения более устойчивого и уверенного результата лечения, мы считаем актуальной задачей.

Целью исследования было изучение результатов психотерапии детей, находящихся под гиперпротекцией и с родителями которых проводилась психокоррекция, по сравнению с детьми, родителям которых психотерапия не проводилась.

У приверженцев суггестивной ориентации разночтений относительно лечебной роли гипнотического трансса не наблюдается. Однако сторонниками фармако- и психодинамического направления гипноз как атрибут психотерапии не воспринимается должным образом и не используется в трансформационных целях, поэтому из-за отсутствия гипнотической проработки мотивов конфликтов на бессознательном уровне лечебные изменения не происходят [3–6].

В случае хронического течения болезни возникают проблемы терапии из-за явления переноса. Перенос – это полифакторное переживание, происходящее в межличностных отношениях пациент–врач, открытое создателем психоанализа З. Фрейдом [7] как процесс перемещения бессознательных представлений, желаний, сострадания, стереотипов мышления и поведения от одного лица к другому. Перенос рассматривается нами как отрицательный фактор, определяемый смещением чувств и бессознательных установок от родителей к детям, сформированных на сознательном уровне в связи с болезнью ребенка.

Установочное поведение регулируется мотивом потребности. Сознательно этот процесс не регулируется. По своей природе механизм формирования установочного отношения между больным ребенком и родителями, а также родственниками расценивается нами как феномен переноса между эмоционально значимыми людьми. У родителей заболевшего ребенка, как правило, формируется негативная установка на состояние здоровья ребенка, поэтому она будет тормозить процесс формирования у ребенка саногенетической установки в результате лечебного внушения психотерапевта. В процессе психотерапии у ребенка вначале происходят позитивные изменения на психическом уровне. Трансформация соматических симптомов несколько отстает от интенциональности психики. И у родителей на бессознательном уровне продолжает действовать прежняя негативная установка. Поэтому психотерапевт проводит работу по реконструкции негативной установки у всех родственников, которые находятся рядом с ребенком в период ле-

чения и после него. С целью предупреждения и преодоления негативного фактора установки и профилактики бессознательных мотивов переноса на больного со стороны родственников психотерапевт проводит по ходу лечения ребенка беседы с родителями и родственниками, заранее информирует их о позитивной динамике лечения и внедряет в бессознательное новую установку, которая создает в сознании у родителей положительный эмоциональный отклик.

Материал и методы. Обследовано 33 ребенка (18 мальчиков и 15 девочек, средний возраст которых 15 и 13 лет соответственно). Среди них гиперкинетические расстройства поведения отмечены у 7, фобически-тревожные расстройства – у 6, неорганический энурез – у 8, тикозные расстройства – у 4, заикание – у 8 детей. Контрольную группу составили 26 детей аналогичного пола и возраста. Среди них гиперкинетические расстройства были у 5, фобический синдром – у 6, неорганический энурез – у 7, тикозные расстройства – у 2, заикание – у 6 детей. Все дети находились под гиперпротекцией родителей.

Степень реакции на суггестивность (внушаемость, гипнабельность) исследована по традиционным психологическим тестам [8]. Характер восприятия внешней информации исследован путем изучения предикатов репрезентативных систем [9]. Кроме того, изучали эффективность гипнотической реакции по латеральным отклонениям глаз [10], сознательные, бессознательные и неосознаваемые мозговые сигналы доступа по глазодвигательным реакциям [2], психические состояния тревожности, фрустрации, агрессивности, ригидности оценивали по Г. Айзенку [8]. Использовали также тест-опросник родительского отношения [8].

Объективизация действия установки и переноса на детей родительского авторитета и его влияния на результат психотерапевтической динамики и трансформацию соматических симптомов проводилась по показаниям фактора нейротизма опросника Г. Айзенка до, в середине и в конце лечения. Результаты сравнили с показателями контрольной группы тех детей, с родителями которых не проводилась профилактическая работа по реконструкции негативной установки по отношению к своим детям.

Результаты и их обсуждение. По степени внушаемости, согласно стандартным тестам, дети распределились следующим образом:

с нулевой внушаемостью – 2 чел., низкой – 3, средней – 14, высокой – 14, гипнабельностью нулевой – 6 чел., низкой – 2, средней – 12, высокой – 13;

с визуальной модальностью репрезентативной системы – 12 чел., аудиальной – 11, кинестетической – 10;

с левополушарной доминантной активностью – 10 чел., правополушарной – 12 и смешанной – 11;

использующих под контролем сознания визуальную систему вывода – 11 чел., аудиальную – 12, кинестетическую – 10;

воспринимающих вводную информацию бессознательно по каналам зрительной системы – 7 чел., аудиальной – 11, кинестетической – 15;

неосознаваемой системой ввода внешней информации пользовались: зрительной – 5 чел., аудиальной – 9, кинестетической – 19.

По личностному опроснику Айзенка:

по типу тревожности: низкая – 3 чел., средняя – 20, высокая – 10;

по фактору фрустрации: низкая – 10 чел., средняя – 14, высокая – 9;

по агрессивности: низкая – 22 чел., средняя – 5, высокая – 6;

по ригидности: низкая – 9 чел., средняя и высокая – по 12.

В отношении клиники невротических расстройств у детей манифестная активация была следствием длительно действующего психотравмирующего фактора на почве психической отягощенности органической недостаточности и инфантилизма в развитии.

Диагностика невроза базировалась на специфическом характере психопатологических симптомов – астенических, истерических, навязчивых, фобических проявлениях. Для детей, в отличие от взрослых, было характерно сопровождение невротических психопатологических расстройств функциональной соматовегетативной симптоматикой [11].

Психосимптоматика у детей с гиперпротекцией родителей и детей с отсутствием чрезмерной родительской «заботы» и неадекватных наставлений (гипопротекции) существенно различалась. Речь идет о психопатологических состояниях, которые носили пролонгированный характер, проявляясь с различной степенью тяжести в зависимости от информационной среды. Следует отметить, что особенности исходной индивидуальности реакции у детей проявлялись тревожной или фобической симптоматикой. Тревожно-фобические реакции у обследованных детей проявлялись еще в дошкольном возрасте в виде навязчивых фобий, движений и действий.

Углубленный анализ жизни и заболевания, полученный со слов родителей, показал, что развернутые формы невроза в виде навязчивого счета в уме, фраз, воспоминаний, хульных мыслей о родителях возникли еще в 10–12 лет и ребенок тяжело пере-

живал чувство вины перед ними. Навязчивые движения – это шмыганье носом, гримасничанье, сосание пальцев, грызение ногтей; однообразные раскачивания были у половины детей, которые проходили курс суггестивной психотерапии. В нашей практике элементарные соматовегетативные и двигательные нарушения значительно преобладали над эмоциональными реакциями.

Наиболее частой симптоматикой у детей было заикание, тикозные расстройства, неорганический энурез и неорганический энкопрез. Из 8 заикающихся детей у 4 речевой дефект сопровождался нарушениями ритма, темпа и плавности речи, связанных с судорогами речедвигательных мышц. Нарушение возникло в возрасте 4–5 лет, когда происходило формирование мышления, и в 2–3 года – на этапе становления речи. В момент обращения к психотерапевту (15–17 лет) отмечалось усиление заикания и осложнение невротического состояния из-за обострения личностной реакции больного на комплекс неполноценности речевого общения в незнакомой обстановке. Среди детей с логоневрозом у двух заикание было отягощено резидуально органическими состояниями на фоне психоорганического синдрома. Однако наличие органики не отразилось на результате лечения.

Тикозные расстройства, которые наблюдались у 4-х детей, были следствием фиксации психотравмирующего фактора, как защитная компенсаторная реакция психики. В дальнейшем данный симптом приобрел навязчивый характер и был диагностирован нами как проявление невроза навязчивого состояния. Невротические тики как фабула невроза навязчивого состояния легко поддавались лечению методом суггестивной психотерапии, хотя в континууме лекарственной терапии ситуация была противоположной. Невротические тики нередко сочетались с заиканием и энурезом. Ночное недержание мочи у мальчиков дошкольного возраста наблюдалось чаще, чем у девочек. Согласно статистике, с посещением школы количество детей, страдающих энурезом, падает. В наших исследованиях при лечении методом психотерапии результаты невысокие: в основном это пациенты с правополушарной доминантой с гипнотической податливостью. Дети, страдающие энурезом, всегда были закомплексованы, их коммуникативные способности не развиты, обычно они сопротивлялись индукции транса, предпочитая недирективный индивидуальный подход и анонимное обсуждение результатов лечения. В нашей работе неорганический энкопрез наблюдался одинаково часто у девочек и у мальчиков в возрасте 7–8 лет и преимущественно

у родителей, которые предъявляли к детям чрезмерно строгие требования в отношении их опрятности, внешнего вида и т. п. Предрасполагающим условием к энкопрезу являлась и органическая церебральная недостаточность, приводящая к нарушению функции сфинктеров прямой кишки в состоянии эмоциональной возбудимости. Лечение лекарственной терапией или психодинамическое толкование болезни успеха не имели, и только суггестивной психотерапией преодолелась резистентность к терапии.

Детей, испытывающих гиперпротекцию со стороны родителей, было 23. И это были в основном дети, у которых обнаружены высокие баллы теста-опросника родительского отношения по шкалам: «симбиоз» 6 чел. – 92,93, «авторитарная гиперсоциализация» 7 чел. – 96,76 и «маленький неудачник» 4 чел. – 99,37, 6 – с гипопротекцией с отсутствием чрезмерной заботы и слежения за поведением детей. Остальные 10 чел. – без проблем со стороны родителей.

Наши исследования показали, что эффективность психотерапии детей основной и контрольной групп значительно различалась. Детей со значительным улучшением в основной группе было 87,7 %, в контрольной – 63,1 %. Показатели уровня нейротизма по шкале Г. Айзенка и тестовых баллов родительского отношения имели соответствующее ранговое коррелирование.

Выводы

Установочные отношения между родителями и детьми формируются на сознательном уровне языковыми паттернами речи и обусловлены формой родительского отношения, при которой система поведенческих установок, сформировавшаяся у родителей по отношению к своим детям, ими не осознается и препятствует развитию саногенетических механизмов психотерапии. Тип тревожности по Г. Айзенку, степень фрустрационной толерантности, характер агрессивности на результат психотерапии существенно не влияют.

Определение системы сознательного или бессознательного вывода информации помогает психотерапевту предусмотреть правильное построение отношений в лингвистических подходах для индукции транса.

Лингвистическая коррекция, направленная на изменение установки у родителей в ходе лечения их детей, приобретает значимый кроссконцептуальный позитивный фактор, определяющий ход терапии.

На эффективность психотерапии оказывает влияние фактор внушаемости и гипнабельности у детей с правополушарной и сме-

шанной доминантой. В перспективе учет роли установки в формировании феномена переноса и определение характера латерализации полушарий мозга может помочь психо-

терапевтам предусмотреть неэффективные построения отношений с детьми, испытывающими непомерный груз родительского давления.

Литература

1. Амон Г. Психосоматическая психотерапия. СПб.: Речь, 2000. 238 с.
2. Исаев Д.М. Психосоматические расстройства у детей: Руководство для врачей. СПб.: Питер, 2001. 416 с.
3. Личко А. Е. Психопатии и акцентуация характера у подростков. Изд. 2-е. Л.: Медицина, 1983. 256 с.
4. Росси Эрнест Л. Взаимоотношения сознания и тела, новый язык человеческих возможностей. Эволюция психотерапии. «Иные голоса». Пер. с англ.; Т. 4. М.: Независимая фирма «Класс», 1998: 17–20.
5. Михайлов Б.В., Табачников С.И., Витенко И.С., Чугунов В.В. Психотерапия: Учебник для врачей-интернов высших мед. учеб. заведений. Харьков: ОКО, 2002: 366–380.
6. Цай П.А. Альтернативная гипнотерапия: Руководство по недирективной индукции транса. Харьков: Гриф, 2003: 18–42.
7. Фрейд З. Введение в психоанализ: Лекции. М., 1989. 450 с.
8. Психологические тесты. Под ред. А.А. Карелина. М.: Гуманит. изд-во Центр Владос, 2003. Т. 1: 55–61, Т. 2: 144–152.
9. Гриндер Д., Бендлер Р. Структура магии. СПб.: Белый кролик, 1996: 280–305.
10. Хеллер С., Стил Т. Монстры и волшебные палочки. СПб., Прайм-Еврознак, 2004: 76–80.
11. Иовчук Н.М., Северный А.А., Морозова Н.Б. Детская социальная психиатрия для непсихиатров. СПб.: Питер, 2006: 282–306, 294–295.

ВІДОБРАЖЕННЯ НЕУСВІДОМЛЕНОЇ УСТАНОВОЧНОЇ МОТИВАЦІЇ У БАТЬКІВ ХВОРИХ ДІТЕЙ З НЕВРОЗОМ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ СУГЕСТИВНОЇ ПСИХОТЕРАПІЇ

П.А. Цай

Показано, що паралельно з проведенням психотерапії дітей з неврозом і невротичним розвитком слід проводити психологічну корекцію настанови у батьків, що знаходяться з дітьми в несприятливих взаємовідносинах. Установлено, що ефективність психотерапії, що проводиться з урахуванням латералізації правої півкулі і корекції батьківського впливу, за критерієм «значне поліпшення» складає 87,7 % (в контрольній групі 63,2 %).

Ключові слова: *невроз, психологічна корекція, сугестивна психотерапія, латералізація правої півкулі.*

UNCONSCIOUS SET MOTIVATION OF PARENTS WHOSE CHILDREN SUFFER FROM NEUROSIS, AND ITS INFLUENCE ON EFFICIENCY OF THE SUGGESTIVE PSYCHOTHERAPY

P.A. Tsai

Treatment of children suffering from neurosis and with neurotic personality development necessary performed with psychological correction of the parents' settings together with psychotherapy for children. The efficiency of psychotherapy performed with consideration for the laterality of the right hemisphere and correction of the parental influence amounts to 87,7 % (in a control group 63,2 %).

Key words: *neurosis, psychological correction, suggestive psychotherapy, laterality of the right hemisphere.*

Поступила 18.01.08

ГІНЕКОЛОГІЯ

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЭКЗО- И ЭНДОЦЕРВИЦИТОВ
У ЖЕНЩИН С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ
И КАНДИДОЗНЫМ ВУЛЬВОВАГИНИТОМ*О.В. Доленко**Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Изучена эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) экзо- и эндоцервицитов при неспецифическом бактериальном и кандидозном вульвовагините. Обоснована возможность применения ФДТ при инфекционно-воспалительных заболеваниях влагалища и шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, вульвовагинит, экзоцервицит, эндоцервицит, воспалительные заболевания.

Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости. В последние годы отмечен рост вагинальных инфекций среди женщин в возрасте социальной и репродуктивной активности [1–5]. Несмотря на широкий арсенал фармакологических препаратов, успехи, достигнутые в лечении воспалительных и дисбиотических процессов нижнего отдела гениталий, частота данной патологии не имеет отчетливой тенденции к снижению и составляет, по мнению большинства авторов, 67–80 % [2, 3, 6].

Нарушения общего и местного иммунитета, ухудшение экологической обстановки, бесконтрольный прием антибактериальных препаратов, в первую очередь антибиотиков, приводят к изменениям в эволюционно сложившихся микробиоценозах, в частности вагинальном биотопе.

Характерной особенностью воспалительных заболеваний гениталий на современном этапе является превалирование микст-форм патогенных микроорганизмов [1, 4, 5, 7]. Массивная антибактериальная терапия не только вызывает глубокие микрoэкологические нарушения вагинального биотопа, препятствуя естественной колонизационной резистентности мочеполювого тракта, но и способствует формированию резервуаров условно-патогенной микрофлоры с множественной антибиотикорезистентностью, искусственной селекцией новых патогенов, которые вовлекаются в инфекционно-воспалительный процесс, что значительно усугубляет

дисбиотические расстройства не только во влагалище, но и в других биотопах организма [1, 7]. Поскольку влагалище и шейка матки представляют собой единую анатомо-функциональную систему, при бактериальных вагинитах изменения шейки матки представлены в виде экзо- и эндоцервицитов.

Традиционная терапия экзо- и эндоцервицитов предполагает применение антибактериальных, противовоспалительных, антимикотических, противовирусных и других средств в зависимости от видоспецифичности выделенных штаммов микроорганизмов, ликвидацию предрасполагающих факторов, а также лечение сопутствующей патологии [3, 8]. Опыт клинических наблюдений и исследований позволяет утверждать, что используемые в настоящее время общие, местные, комбинированные методы лечения инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий не всегда отвечают требованиям терапии данной патологии. Об этом свидетельствуют частые рецидивы и осложнения заболеваний, составляющие, по данным [2, 3, 5, 9], 26,5–36,0 %.

В связи со сказанным поиск новых, альтернативных методов лечения воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий, сочетающих высокую эффективность, отсутствие повреждающего действия на сапрофитную микрофлору, исключения системное влияние антибактериальных препаратов и риск возникновения побочных явлений, имеет особую экономическую и социальную значимость, направлен на профилактику фоновых заболеваний шейки матки с сохране-

нием полноценной репродуктивной функции женщин.

Развитие научно-технического прогресса в медицине, в частности в гинекологии, явилось предпосылкой применения методов немедикаментозного воздействия с использованием физических факторов для лечения заболеваний женской половой сферы. Наряду с такими методами лечебного воздействия, как низкочастотный ультразвук (НУЗ), озонотерапия, УФ-излучение, особое место занимает фотодинамическая терапия (ФДТ) [6, 10].

Очевидными преимуществами ФДТ по сравнению с другими методами лечения является возможность ее применения в виде монотерапии, отсутствие селекции патогенной микрофлоры, высокая эффективность при остром и хроническом течении заболевания, а также при длительном бактерионосительстве, отсутствие темновой токсичности применяемых фотосенсибилизаторов (ФС).

Бактерицидное и бактериостатическое воздействие ФДТ на возбудителей инфекционных заболеваний осуществляется посредством генерации синглетного кислорода и перекисных радикалов фотосенсибилизаторами, находящимися вне- и внутриклеточно, с последующим развитием каскада фотохимических реакций. Точкой приложения повреждающего действия ФС и света видимого диапазона является клеточная мембрана бактериальной клетки. Признаками фотодинамического повреждения (ФДП) клетки является прекращение ее двигательной активности и образование дефектов в мембране клетки с последующей ее гибелью. Метод ФДТ позволяет избежать нежелательного системного действия антибактериальных препаратов [9].

Целью работы было изучение эффективности ФДТ неспецифических воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 102 женщин в возрасте от 18 до 42 лет, у 70 из которых патологические изменения шейки матки были представлены в виде экзо- и эндоцервицитов на фоне неспецифического бактериального и кандидозного вульвовагинита. Больные были разделены на три клинические группы. Первую группу составили 36 пациенток (35,2 %) с признаками воспалительного процесса влагалища и шейки матки на фоне неспецифического бактериального вульвовагинита. Во 2-ю группу были включены 34 (33,4 %) пациентки с воспалительными изменениями экзо- и эндоцервикса при кандидозном вульвовагините. Группу сравнения составили 32 (31,4 %) женщины с отсутствием признаков воспалительного процесса

шейки матки и влагалища. Пациенткам всех групп было проведено общеклиническое, гинекологическое обследование, бактериологическое и бактериоскопическое исследование отделяемого цервикального канала и влагалища с исключением инфекции специфической этиологии методом ИФА и ПЦР, простая и расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование. Учитывались преморбидный фон, характер менструальной функции, наличие экстрагенитальных заболеваний.

Для проведения ФДТ использовали многофункциональное устройство для светолечения, оснащенное сверхъяркими светодиодами, генерирующее световое излучение видимого диапазона с длинами волн 0,450–0,520 и 0,670–0,690 мкм, с интенсивностью светового излучения 550 мВт/см. В качестве фотосенсибилизирующего вещества использован 1% -ный водный раствор метиленовой сини (МС) в концентрации 1 : 25 [11, 12].

Результаты и их обсуждение. При изучении анамнестических данных у 38 (54,2 %) пациенток 1-й и 2-й клинических групп были отмечены хронические воспалительные заболевания органов малого таза, сочетающиеся с различной патологией шейки матки, которым ранее проводилась антибактериальная противовоспалительная терапия в амбулаторных условиях. У 18 (25,7 %) женщин проводилась криодеструкция, у 6 (8,5 %) – химическая коагуляция патологически измененных очагов шейки матки.

При бактериологическом и бактериоскопическом исследовании отделяемого цервикального канала и влагалища у обследуемых были обнаружены сочетания Гр⁺- и Гр-анаэробных и аэробных микроорганизмов, ферментирующих бактерий в различной степени колонизации. При анализе результатов бактериологического и бактериоскопического исследования у пациенток с неспецифическим бактериальным вагинитом наиболее часто обнаруживались *St. aureus* (в 30,5 % случаев), *St. epidermidis* (19,4 %), *Bacteroides fragilis* (13,8 %), *Peptostreptococcus spp.* (13,6 %) на фоне снижения количества *Lactobacillus spp.* (8,3 %). У пациенток 2-й группы с кандидозным вульвовагинитом количество *Lactobacillus* составляло 17,6 %, *Candida spp.* высевалась в 85,2 % случаев, *Leptotrix vaginalis* – в 23,5 %. *Candida albicans* и *Escherichia coli* были выявлены в 11,7 % случаев, *Fusobacterium spp.* – в 14,7 %.

У женщин контрольной группы микробный пейзаж был представлен Гр- и Гр⁺-микроорганизмами, бактериями непатогенной колонизации на фоне сохраненного количества *Lactobacillus spp.* (75,1 %).

При микроскопии нативного мазка влагалищных выделений у пациенток 1-й группы отмечалось повышенное количество эпителиальных клеток, слизи, лейкоцитов при отсутствии ключевых клеток, наличие выраженного фагоцитоза. Морфологический пейзаж соответствовал картине острого воспалительного процесса при степени чистоты влагалища III–IV. Аналогичные результаты наблюдались у больных 2-й группы.

При кольпоскопии у женщин с неспецифическим бактериальным вульвовагинитом наблюдались гиперемия, отечность слизистой шейки матки, обильные слизисто-гнойные выделения, наличие мелких кист, расширение сосудистых петель, что соответствовало картине острого цервицита. При цитологическом исследовании выявлены клетки цилиндрического эпителия без признаков атипии, явления гиперкератоза и акантоза. У пациенток с кандидозом влагалища клинически определялись обильные творожистые выделения, сопровождающиеся зудом в области наружных половых органов, чувством жжения при мочеиспускании. При кольпоскопии выявлены признаки диффузного экзоцервицита в виде мелкоочечных вкраплений с выраженным сосудистым рисунком. У 24 (34,2 %) пациенток обследуемых групп имело место сочетание доброкачественных фоновых процессов шейки матки и явлений цервицита. Из них у 13 (18,5 %) обнаружена эктопия цилиндрического эпителия, у 7 (10 %) – доброкачественная зона трансформации, у 3 (4,2 %) – лейкоплакия шейки матки без атипии, у 1 (1,4 %) – цервикальная форма эндометриоза.

Пациенткам с неспецифическим бактериальным и кандидозным вульвовагинитом проводилась ФДТ по разработанной нами методике с использованием некогерентного светового излучения видимого диапазона в непрерывном режиме с экспозицией 120 с

и плотностью потока светового излучения 550 мВт/см² [11, 13].

При оценке эффективности ФДТ учитывалась динамика клинической симптоматики (табл. 1), данные кольпоскопии на 3-и и 7-е сутки от начала лечения.

При анализе полученных результатов у больных 1-й группы (с неспецифическим бактериальным вульвовагинитом) в 88,8 % случаев наблюдались выраженный болевой синдром, обильные слизисто-гнойные выделения с неприятным запахом, явления диспареунии (63,8 %), pH вагинального секрета составлял 4,6 – 5,5 (88,7 %) на фоне отрицательного аминотеста. Микроскопически имел место полимикробный тип мазка с выраженной воспалительной реакцией.

У пациенток 2-й группы (с кандидозным вульвовагинитом) наблюдались обильные творожистые выделения из половых путей, сопровождающиеся чувством жжения в области наружных половых органов (85,2 % случаев) и при мочеиспускании (61,7 %), явления диспареунии. В 11,7 % случаев отмечался неприятный запах из-за присутствия анаэробных микроорганизмов, бактерий, pH вагинального секрета составлял 4,6–5,5 (79,4 %) на фоне уменьшения количества *Lactobacillus* spp. (25,3 %).

После проведения ФДТ наблюдалась положительная динамика клинических симптомов у пациенток обеих групп. Тип микробиоценоза соответствовал нормоценозу в 51 случае (72,8 %) и промежуточному типу в 19 (27,2 %) на фоне доминирующего положения *Lactobacillus* spp. Пациенткам обеих групп проведено кольпоскопическое и кольпоцитологическое исследование до лечения, а также на 3-и и 7-е сутки после начала терапии (табл. 2).

При анализе результатов кольпоскопии и кольпоцитологического исследования у пациенток обеих групп на 3-и сутки после

Таблица 1. Динамика клинических показателей до начала лечения и после проведения фотодинамической терапии (ФДТ)

Показатель	Вульвагиниты							
	неспецифический бактериальный (n=36)				кандидозный (n=34)			
	до лечения		после ФДТ		до лечения		после ФДТ	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Боли	32	88,8	2	5,5	34	100,0	3	8,8
Зуд в области наружных половых органов	17	47,2	3	8,3	29	85,2	2	5,8
Жжение при мочеиспускании	5	13,8	2	5,5	21	61,7	1	2,9
Явления диспареунии	26	72,2	4	11,1	16	47,0	5	14,7
Неприятный запах	23	63,8	–	–	4	11,7	–	–

Таблица 2. Результаты кольпоскопического и кольпоцитологического исследования пациенток обследованных групп

Показатель	Период наблюдения					
	до лечения		на 3-и сутки		на 7-е сутки	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Гиперемия слизистой	70	100,0	34	48,5	1	1,4
Инфильтрация и отек подэпителиальной стромы	57	81,4	15	21,4	–	–
Явления гиперкератоза и акантоза	9	12,8	4	5,7	2	2,8
Полиморфизм клеточных элементов	63	90,0	26	37,1	9	12,9
Количество метапластических клеток	–	–	47	67,2	65	92,8
Участки измененного эпителия шейки матки с расширенной сосудистой сетью	70	100,0	34	48,5	1	1,4
Репарация эпителия, формирование грануляционной ткани	–	–	23	32,8	68	97,1

ФДТ отмечено уменьшение гиперемии слизистой влагалища и вульвы в 48,5 % случаев, инфильтрации и отека подэпителиальной стромы в 21,4 % случаев при сохранении полиморфизма клеточных элементов (37,1 % случаев), увеличении числа метапластических клеток (67,2 % случаев), регенерации эпителия и формировании грануляционной ткани (32,8 %), что свидетельствовало об уменьшении степени выраженности воспалительного процесса. На 7-е сутки лечения гиперемия слизистой сохранялась в 1,4 % случаев, у 2 пациенток (2,8 %) наблюдались явления гиперкератоза и акантоза, увеличение количества метапластических клеток (92,8 %), завершение формирования грануляционной ткани зарегистрировано у 68 (97,1 %) пациенток.

Выводы

1. Метод фотодинамической терапии (ФДТ) оказывает фотодеструктивное действие на широкий спектр патогенной микро-

флоры без подавления сапрофитной, не оказывает токсического воздействия на структуры макроорганизма и не способствует селекции резистентных штаммов микроорганизмов.

2. Безопасность применения, неинвазивность, отсутствие побочных эффектов, высокая клиническая эффективность, подтвержденная результатами бактериологического, бактериоскопического и микроскопического исследований отделяемого влагалища и цервикального канала, данными кольпоскопии и кольпоцитологического исследования, позволяют применять метод ФДТ при инфекционно-воспалительных заболеваниях влагалища и шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

3. Дальнейшее исследование механизмов ФДТ позволяет расширить сферу применения метода и является перспективным для профилактики фоновых заболеваний и лечения диспластических процессов шейки матки.

Литература

1. Анкирская А.С. Неспецифические вагиниты. Клин. микробиология и антимикробн. терапия 2000; 2 (17): 25–29.
2. Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Янковский Д.С. Микроэкологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию. Здоровье женщины 2002; 3 (11): 86–91.
3. Генитальные инфекции и патология шейки матки. Под ред. В.Н. Прилепской, Е.Б. Рудаковой. Омск: ИПЦ ОмГМА, 2004. 212 с.
4. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье. Журн. акушерства и женских болезней 1999; 48, 2: 71–78.
5. Прилепская В.Н. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии препаратами для локального применения. Гинекология 2000; 2 (2): 57–59.
6. Странадоко Е.Ф. Основные механизмы фотодинамической терапии (обзор литературы). Фотобиология и фотомедицина 1999; 1: 36–41.
7. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш. Влагалище как микроэкосистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии (обзор литературы). Гинекология 2002; 4 (4): 189–195.
8. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Современные представления о вагинальном кандидозе. Репродуктивное здоровье женщины 2002; 1: 56–60.

9. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В.* Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада-Х, 2000. 42 с.

10. *Странадко Е.Ф., Толстых П.И., Коробов У.М.* Фотохимическое воздействие на патогенные микроорганизмы, вызывающие гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей: Фотодинамическая терапия: Матер. III Всероссийск. симпозиума, 11–12 ноября 1999, г. Москва. М., 1999: 83–91.

11. Пат. України 10637U. Спосіб підвищення чутливості патогенної мікрофлори в умовах in vitro. Н.И. Хвисюк, С.Н. Ромаев, О.В. Грищенко, О.В. Доленко. Опубл. 15.11.2005. Бюл. № 11.

12. Пат. України на корисну модель 24739U. Багатофункційний пристрій для світлолікування. О.В. Доленко, Ю.П. Ігнатуша, О.В. Сватенко. Опубл. 10.07.2007. Бюл. № 10.

13. Декларац. патент на корисну модель UA 16682U. Спосіб лікування інфекційно-запальних захворювань піхви та шийки матки. О.В. Доленко. Опубл. 15. 08.2006. Бюл. № 8.

ФОТОДИНАМІЧНА ТЕРАПІЯ ЕКЗО- І ЕНДОЦЕРВІЦИТІВ У ЖІНОК ІЗ НЕСПЕЦИФІЧНИМ БАКТЕРІАЛЬНИМ І КАНДИДОЗНИМ ВУЛЬВОВАГІНІТОМ

О.В. Доленко

Вивчено ефективність фотодинамічної терапії (ФДТ) екзо- і ендцервіцитів при неспецифічному і кандидозному вульвовагініті. Обґрунтовано можливість використання ФДТ при інфекційно-запальних захворюваннях піхви і шийки матки у жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: фотодинамічна терапія, вульвовагініт, ендцервіцит, запальні захворювання.

PHOTODYNAMIC THERAPY OF EXO- AND ENDOCERVICITIS IN WOMEN WITH NON-SPECIFIC BACTERIAL VULVOVAGINITIS AND CANDIDIASIS

О.В. Dolenko

The effectiveness of photodynamic therapy of exo- and endocervicitis in women with non-specific bacterial vulvovaginitis and candidiasis was studied. The applying of PDT on infectious inflammatory diseases of vagina and cervix in fertile women is grounded.

Key words: photodynamic therapy, vulvovaginitis, exocervicitis, endocervicitis, inflammatory diseases.

Поступила 12.03.08

ОНКОЛОГІЯ

УЛЬТРАЗВУКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРЕНИХ ФОРМ
РАКУ ЯЄЧНИКІВ У ПРОЦЕСІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХЕМОТЕРАПІЇ

О.В. Прокопюк, О.М. Сухіна, І.В. Калмикова, Т.Д. Павлова***

Харківський обласний клінічний онкодиспансер

**Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України, м. Харків*

***ГО «Нове мислення у медицині», м. Харків*

Обстеження 78 хворих раком яєчників III–IV стадій у віці от 49 до 69 лет в процесі проведення неoad'ювантної поліхемотерапії (НПХТ) в динаміці показало, що під дією різної кількості курсів НПХТ змінюється ультразвукова картина пухлини. Проведення хворим 3–6 курсів, як правило, є оптимальним і підвищує операбельність цих хворих у порівнянні з хворими без НПХТ або яким проведено 1–2 курси НПХТ.

Ключові слова: *ультразвукове обстеження, місцевопоширений рак яєчників, неoad'ювантна поліхемотерапія, опухольовий конгломерат.*

У структурі захворюваності на рак жіночих геніталій злоякісні пухлини яєчників (ЗПЯ) у багатьох країнах світу стабільно посідають третє місце після раку тіла і шийки матки (РШМ) і перше – за показниками смертності [1–9]. З усіх гінекологічних локалізацій рак яєчників (РЯ) є найбільш підступним і складним як для своєчасного розпізнавання, так і для адекватного лікування [1–4]. РЯ діагностується у 70–80 % хворих в III–IV стадіях захворювання з місцевопоширеним процесом. Нерідко на першому етапі операція завершується пробною лапаротомією, а ефект від лікування залежить від залишкової пухлини, у зв'язку з чим лікування даної категорії хворих доцільно починати з поліхемотерапії (ПХТ), однак кількість курсів неoad'ювантної ПХТ (НПХТ) дотепер не визначена [3–6].

За даними [9], відмінність злоякісної пухлини від доброякісної (доплер) полягає у великій кількості судин у ній, звивистій формі судин, переважно центральному розташуванні зон високої васкуляризації в утворенні, наявності кровотоку в перегородках і солідних папілярних розрощеннях пухлини. Кожна тканина має певний опір, або акустичний імпеданс. Його величина є найменшою для рідини й найбільшою для кісткової тканини [7]. УЗД пухлин яєчників показало, що основними їхніми ехографічними ознаками є топографія, розміри, контури, внутрішня ехоструктура, звукопровідність, стан капсули (для кістозних утворів) [7].

На думку авторів [7–9], можливості ехографії в ранній діагностиці РЯ обмежені. В УЗД РЯ виділено кілька напрямків:

- активне виявлення пухлин яєчників у групах ризику;
- диференційна діагностика пухлиноподібних утворів яєчників і неорганичних заочеревинних пухлин ділянки малого таза, пухлин черевної порожнини;
- уточнююча передопераційна діагностика ступеня розширення пухлини;
- моніторинг ефективності хемопроменевої терапії;
- рання діагностика рецидивів і метастазів.

Їх реалізація можлива при ретельному вивченні семіотичних варіантів ультразвукового зображення новоутворів яєчників [4–9]. Однак у літературі немає відомостей про використання УЗТ для моніторингу за впливом кількості курсів НПХТ на лікування хворих на РЯ III–IV стадій.

За спостереженнями клініцистів, після проведення 1–2 курсів НПХТ у поодиноких хворих на РЯ III–IV стадій вдавалося зробити операцію в обсязі надпівхової ампутації матки із додатками й резекції сальника, у деяких – у мінімальному обсязі (аднексектомія й біопсія із сальника), а у решти доводилося обмежуватися пробною лапаротомією.

Метою даного дослідження було встановлення поряд із клінічними ультразвуковими особливостями РЯ в процесі проведення НПХТ

і визначення критеріїв операбельності хворих на РЯ III–IV стадій при різній кількості курсів (від 1 до 6) передопераційної хемотерапії.

Матеріал і методи. Проведено клінічне й ультразвукове обстеження 78 хворих на РЯ III–IV стадій у процесі застосування НПХТ у динаміці. За кількістю курсів НПХТ цих хворих було розподілено на три групи: 34 пацієнтки, що одержали 1–2 курси, 28 пацієнток, що одержали 3–4 курси, і 16 пацієнток, що одержали 5–6 курсів НПХТ.

Усім хворим було проведено УЗД органів малого таза й черевної порожнини до початку лікування й у динаміці проведення НПХТ. НПХТ проводили за стандартними схемами (локалізація, розміри, внутрішня ехоструктура і звукопровідність).

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Пухлина до лікування являє собою пухлинний конгломерат неправильної форми, неоднорідної структури, з нечіткими горбистими контурами. Нами встановлено, що розміри пухлинного конгломерату варіювали від 180×130×100 до 90×60×40 мм.

У випадку, якщо клінічно визначалася хоч незначна рухливість конгломерату і створювалося враження про можливість хоча б часткового хірургічного його видалення, хворому на першому етапі комплексного лікування була зроблена операція. Якщо ж конгломерат розцінювався як нерухомий і сполучався із плевритом, при наявності морфологічної верифікації діагнозу хворому на першому етапі комплексного лікування проводилася НПХТ.

Якщо пухлина розвивалася в незбільшених яєчниках, у структурі визначалися «мало виражені» ознаки: «плямисті» ділянки з відображеннями зниженої й підвищеної інтенсивності. Ультразвукове зображення при цьому відповідало солідному утвору. Це означає, що нормальної, незміненої структури тканини яєчника з безліччю фолікулів різного ступеня зрілості, білими, жовтими тілами й судинами не визначалося. Іноді виявлялися горбисті контури яєчника з відображеннями підвищеної інтенсивності у вигляді пляшок по його поверхні. Іноді структура пухлини визначалася як багатокамерне кістозне утворення, з хаотично розташованими перегородками різної товщини. У структурі спостерігалися папілярні розростання у вигляді окремих або множинних сосочків, або кучерявої капусти, що частіше визначалася як виражені, масивні тканинні розростання неоднорідної структури по внутрішній й/або зовнішній поверхні капсули.

Під дією НПХТ, як свідчить ультразвукове дослідження, картина змінювалася: розміри конгломерату зменшувалися, причому після 1–2 курсів незначно – на 10–15 %, після 3–4 курсів ще на 20–30 %, а після 5–6 курсів були менш 50 % від первинних.

Структура пухлини також змінювалася. З кожним наступним курсом вона ставала більш гетерогенною, внаслідок ділянок підвищеної ехогенності розміри пухлини зменшувалися, а контури часто ставали більш чіткими й горбистими.

Метастази по очеревині визначалися як утворення нерівномірної тканинної структури розмірами від 0,7 до 2 см, неправильної форми, з горбистим контуром. Під дією НПХТ у динаміці ці утворення помітно зменшувалися в розмірах до 0,5–1,0 см після 1–2 курсів, після 3–4 курсів залишалися одиничні метастатичні утвори до 0,3–0,5 см, а після 5–6 курсів, як правило, зникали повністю. У нашому дослідженні вияток складала одна хвора, у якої під час операції після 5 курсів були виявлені одиничні метастатичні висипи по очеревині малого таза.

Великий інтерес викликала ультразвукова картина пухлинно-маткової складки. До лікування визначалися множинні тканинні утворення неоднорідної структури, до 5–6 мм у діаметрі, пухлинно-маткова складка набрякла, стовщена до 4–6 мм, сечовий міхур повністю не наповнюється.

Після проведення 1–2 курсів НПХТ обсіменіння зменшується, тканинні сосочки менш виражені, однак стовщення пухлинно-маткової складки зберігається до 5–6 мм. Після 3–4 курсів НПХТ описані зміни ще більш виражені у порівнянні з первісною картиною. Після 5–6 курсів НПХТ зберігається лише деяке стовщення пухлинно-маткової складки, а метастатичні висипання практично не визначаються.

Пухлинне обсіменіння задньої Дугласової кишені, як і у випадку розростань по очеревині сечового міхура, виглядало як тканинні утворення, неоднорідної структури, розмірами від 0,7 до 1,5 см. Ці утворення під дією НПХТ помітно зменшувалися в розмірах: після 1–2 курсів до 0,5–1,0 см, після 3–4 курсів до 0,3–0,7 см, а після 5–6 курсів до 0,3–0,5 см або зникали зовсім. У двох хворих після 5–6 курсів при ревізії під час операції висипи були одиничними або визначалися як невелика шорсткість.

Метастаз у ректопіхвовій перегородці визначався у вигляді тканинного гіпоехогенного утворення, неоднорідної структури, з горбистими контурами, розмірами у середньому 65×45 мм. Під дією НПХТ він зменшувався, після 1–2 курсів до 55×45 мм, після

3–4 курсів до 45×40 мм, а після 5–6 курсів до 20 мм у діаметрі, у деяких хворих цієї підгрупи після 5–6 курсів він не визначався.

Метастатично змінений великий сальник у хворих на РЯ до початку лікування виглядав як утворення, розташоване під передньою черевною стінкою, товщиною від 2 до 5 см, солідний, дрібногорбистий, неоднорідної структури, «укорочений» великий сальник виявлявся в епімезогастральній ділянці. У випадку «панцирного» метастатично зміненого великого сальника попереду від петель кишки визначалося плоскої форми утворення у вигляді «фартуха», при цьому нижній полюс його візуалізувався в гіпогастральній ділянці. При розповсюдженому процесі нижній полюс сальника може бути підпаяним до дна сечового міхура і прикривати вхід у малий таз.

Під дією НПХТ товщина й структура великого сальника змінюються: з кожним наступним курсом товщина зменшується, а в структурі з'являється безліч гіперехогенних включень, що можна пояснити розвитком фіброзу. Після 1–2 курсів товщина сальника зменшується до 2–4 см, після 3–4 курсів – до 1,5–3,0 см, а після 5–6 курсів рідко буває більше 1–2 см.

Асцитична рідина визначалася у 105 хворих, що становило 86,4 %. До лікування у хворих визначалося від 1 до 10 л асциту. Під дією НПХТ асцит зникав і практично в усіх хворих після 1–2 курсів не визначався, як і метастатичний плеврит.

Підкапсульні метастази в печінці визначалися як неправильної форми утворення від 0,5 до 5,0 см у діаметрі, неоднорідної структури. Під дією НПХТ розміри утворення зменшувалися, обриси пухлини могли повністю зникати. Іноді під дією ПХТ структу-

ра пухлини набувала «кістозний характер» через розпад.

Була відзначена така динаміка: після 1–2 курсів метастази у середньому зменшувалися на 10–20 %, іноді в структурі утворення з'являлися зони з високою ехогенністю; після 3–4 курсів розміри утворення зменшувалися на 40–60 %, а після 5–6 курсів часто зникали.

Навколо метастатичної пухлини печінки завжди присутній гіпоехогенний обідок, появу якого можна пояснити судинною реакцією тканини печінки на пухлину. По товщині цього обідка можна прогнозувати захворювання: чим тонше обідок, тим кращий прогноз, чим товще, тим гірший. Так, наприклад, при товщині обідка 0,1 см і менше прогноз захворювання більш сприятливий, а при товщині 0,3 і більше – менш сприятливий.

Метастази в заочеревинних лімфовузлах до лікування визначалися як збільшені до 1,0–2,0 см і більше лімфатичні вузли, однорідної структури, гіпоехогенні. Під дією НПХТ розміри лімфовузлів зменшуються в середньому на 10 % після кожного курсу.

Висновки

Проведення 4–6 курсів неoad'ювантної поліхемотерапії хворим на рак яєчників III–IV стадій, як правило, підвищує операбельність цих хворих у порівнянні з хворими без неoad'ювантної поліхемотерапії або яким проведено лише 1–2 курси. Використання розроблених критеріїв у клінічній практиці дозволить індивідуалізувати лікування хворих на рак яєчників III–IV стадій і поліпшити віддалені й безпосередні результати лікування. Гістологічно переважали серозна папілярна й низькодиференційована аденокарциноми.

Література

1. *Винокуров В.Л.* Рак яєчників: закономірності метастазування и вибор адекватного лечения больных. СПб.: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2004: 297.
2. *Жордания К.И.* Некоторые аспекты хирургического лечения рака яєчників. Практич. онкологія 2000; 4: 19–22.
3. *Князева М.В., Прокопюк А.В., Михановский А.А., Павлова Т.Д.* Особенности биохимических изменений крови у больных раком яєчників III–IV стадии под влиянием неoad'ювантной полихимиотерапии. Матер. IV съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Баку, 2006: 297.
4. *Прокопюк А.В., Михановский А.А., Павлова Т.Д. и др.* Влияние количества курсов неoad'ювантной полихимиотерапии на УЗИ-семиотические характеристики рака яєчника III–IV стадии. Матер. конф. «Молекулярные основы и клинические проблемы резистентности к лекарственным средствам». К. Онкологія. Спец. выпуск, 2006: 48.
5. *Карташов С.М.* Индивидуализация комбинированных и комплексных методов лечения рака яєчників. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1996. 26 с.
6. *Карташов С.М.* Химиотерапия рака яєчників и эффективность ее применения. Междунар. мед. журн. 2000; 6, 3: 86–88.
7. *Серов В.Н., Кудрявцева Л.И.* Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яєчників. М.: Триада-Х, 2001. 152 с.
8. *Хачкурузов С.Г.* УЗИ в гинекологии. Симптоматика, диагностические трудности и ошибки. СПб.: Алина, 1998–1999. 656 с.

9. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика рака яичников: Сб. статей, приуроченный к Европейской школе по онкологии, посвященный раку яичников (г. Москва, 12–14 сентября, 2001 г., РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). Под ред. проф. В.А. Горбуновой. М., 2001: 18–20.

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ В ПРОЦЕССЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

А.В. Прокопюк, Е.Н. Сухина, И.В. Калмыкова, Т.Д. Павлова

Обследование 78 больных раком яичников III–IV стадий в возрасте от 49 до 69 лет в процессе применения неoadъювантной полихемотерапии (НПХТ) в динамике показало, что под действием разного количества курсов НПХТ изменяется ультразвуковая картина опухоли. Проведению 3–6 курсов, как правило, является оптимальным и повышает операбельность больных по сравнению с больными без НПХТ или которым проведено лишь 1–2 курса НПХТ.

Ключевые слова: ультразвуковое обследование, местнораспространенный рак яичников, неoadъювантная полихимиотерапия, опухолевый конгломерат.

ULTRASOUND FEATURES OF THE DISSEMINATED OVARIAN CANCER AT THE NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

A.V. Prokopyuk, E.N. Sukhina, I.V. Kalmykova, T.D. Pavlova

Seventy eight patients aged 49–69 years with III–IV stages ovarian cancer (OC) in dynamics of neoadjuvant chemotherapy (NACT) were examined and demonstrated that under the various number of NACT courses the ultrasound picture changes of tumor. Three-four NACT courses carried to the patients with III–IV stages OC, as a rule, is an optimum and increase the surgical capacity of these patients compared to the surgery for this category without NACT or with 1–2 NACT courses.

Key words: ultrasound examination, extasis ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, tumor conglomerate.

Поступила 21.02.08

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРНЫЕ МОДЕЛИ АККОМОДАЦИОННО-КОНВЕРГЕНТНОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ В ПРОЦЕССЕ ЧТЕНИЯ

А.В. Яворский

Харьковский национальный медицинский университет

Представлены результаты исследования динамики функциональных показателей аккомодационно-конвергентной системы детей в процессе чтения текстов с разными параметрами оформления. Установлено, что у детей 7–10 лет функциональная система, обеспечивающая чтение, еще не сформирована в отличие от детей 11–12 лет, у которых установлена стереотипная реакция аккомодационно-конвергентной системы на зрительную нагрузку разного вида.

Ключевые слова: аккомодационно-конвергентная система, дети школьного возраста, чтение.

Зрительная сенсорная система представляет собой сложную функциональную систему, содержащую много уровней для переработки зрительной информации, качество работы которой во многом определяется особенностями ее строения и характером решаемых задач. Результат является неотъемлемым и решающим компонентом системы, инструментом, создающим упорядоченное взаимодействие между всеми другими ее компонентами. Именно результат является той целью, ради которой осуществляются всякого рода изменения состояний системы и в случае затруднения в его получении может привести всю систему в неустойчивое состояние [1–4]. Для зрительной системы результатом функционирования является получение максимально качественного отображения визуальной информации. Весь процесс адаптации зрительной системы к нагрузке идет путем отбора тех механизмов, которые в конечном итоге позволят получить результат – качественное решение поставленных зрительных задач [4].

Одним из основных видов зрительной деятельности детей и подростков от 7 до 16 лет является чтение. Именно на этот возрастной период приходится обучение в школе, где работа с текстовой информацией является основным способом получения знаний. Оформление современной учебной литературы, к сожалению, во многих случаях, не соответствует гигиеническим требованиям [5–11]. Если для учащихся младших классов в последние годы качество оформления школьных

учебников и тетрадей с печатной основой стало лучше, то для студентов колледжей и вузов достаточно большое количество учебной литературы содержит тексты с заниженным размером шрифта. Особенно это касается учебных пособий и методических рекомендаций, которые издаются вузами.

В связи со сказанным актуальной задачей является оценка динамики функционального состояния аккомодационно-конвергентной системы (АКС) детей при чтении текстов с разными параметрами оформления.

Материал и методы. АКС, являющаяся важным элементом зрительной системы, обеспечивает восприятие зрительной информации на близком расстоянии. В нашем исследовании АКС представлена резервами аккомодации (РА), ближайшими точками ясного зрения (БТЗ) и ближайшими точками конвергенции (БТК). РА характеризуют максимальное напряжение аккомодации для дали и близи, БТЗ – для близи, БТК является интегративным показателем, объединяющим аккомодацию, конвергенцию и фузию. Все показатели определяли по стандартным методикам.

В экспериментах по изучению влияния параметров оформления текста на состояние функциональных показателей зрительной системы приняли участие 81 человек (44 мальчика и 37 девочек) младшего и среднего школьного возраста (7–10 лет – 33 чел. и 11–12 лет – 48 чел.). Все испытуемые выполняли зрительную задачу, состоявшую в отыскании и вычеркивании в текстовом тесте за-

данной буквы. Параметры оформления текстового теста различались. Мягкое чтение – чтение текста с параметрами оформления, соответствующими гигиеническим требованиям (размер шрифта 10 типографских пунктов), жесткое чтение – чтение текстов с заниженным размером шрифта (7 типографских пунктов) [10].

Результаты и их обсуждение. Средние значения функциональных показателей АКС детей исследуемых возрастных групп представлены в таблице. Дети первой возрастной группы (7–10 лет) достоверно отличались от детей второй группы (11–12 лет) более низкими значениями функциональных показателей. В 7–10 лет зрительная система характеризуется значительной функциональной незрелостью и лабильностью и лю-

Для оценки динамики показателей АКС детей под влиянием текстов с различными параметрами оформления была сформулирована гипотеза об информативности структуры взаимосвязей этих показателей, которая должна изменяться в процессе чтения текстов с различными параметрами оформления. Для проверки указанной гипотезы был проведен факторный анализ имеющихся данных [13–15] и построены факторные структуры АКС учащихся первой возрастной группы (7–10 лет) до и после мягкого (а) и до и после жесткого (б) чтения (рис. 1).

Как до, так и после двух видов чтения структуры формируют два фактора, объединяющих исследуемые показатели, причем суммарный вклад факторов в общую дисперсию во всех случаях близок по значению и

Значения функциональных показателей зрительной системы детей исследуемых групп

Пол	Возраст, лет	РА (Д)		БТЗ, см		БТК, см
		OD	OS	OD	OS	
Мальчики	7–10	3,9±0,6	4,3±0,6	5,7±0,3	5,6±0,3	3,7±0,2
	11–12	7,9±0,7*	7,7±1,1*	5,5±0,3	5,6±0,3	4,7±0,3*
Девочки	7–10	4,1±1,1	4,6±1,2	5,7±0,4	5,8±0,4	4,0±0,3
	11–12	8,3±0,6*	8,0±0,8*	5,5±0,3	5,6±0,3	4,7±0,3*

* $p < 0,05$.

бые неблагоприятные воздействия могут приводить к формированию донозологических и патологических состояний [10, 12]. У детей второй возрастной группы функциональные показатели близки к таковым у взрослых, однако у них еще сохраняется высокая пластичность зрительной системы, поскольку ее окончательное формирование завершается к 15–16 годам [12].

Поскольку значения функциональных показателей зрительной системы у мальчиков и девочек достоверно не различались, построение факторных структур АКС осуществлялось без учета пола.

составляет 85–88%. До чтения АКС содержит два фактора, первый из которых объединяет все исследуемые показатели (РА и БТЗ для правого и левого глаз и БТК) и образует с ними достаточно сильные положительные связи (коэффициенты корреляции 0,8–0,9). Вклад этого фактора в общую дисперсию составляет 59%. После мягкого чтения этот фактор сохраняется, хотя связи в нем становятся слабее и вклад в общую дисперсию уменьшается до 43%. Второй фактор до чтения объединяет только РА, причем образует с ними отрицательные связи средней силы, с остальными показателями связи не-

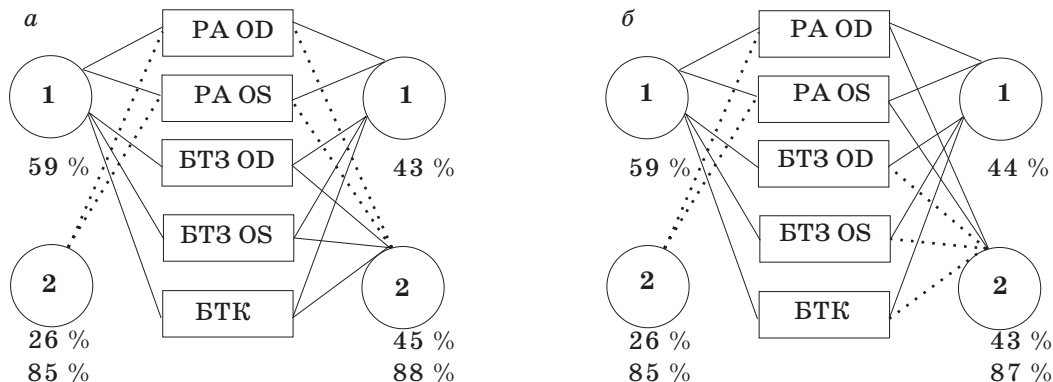


Рис. 1. Факторные структуры аккомодационно-конвергентной системы учащихся первой возрастной группы (сплошная линия – положительная связь, пунктирная – отрицательная)

значимые. После мягкого чтения структура содержит два фактора, причем вклад второго увеличивается почти вдвое. Полученная структура связей второго фактора характерна для состояния зрительного утомления [16]. Об этом свидетельствуют отрицательные связи с РА и положительные с БТЗ и БТК. При зрительном утомлении наблюдается снижение резервов аккомодации и удаление от глаз ближайших точек ясного зрения и конвергенции. Именно таким образом проявляются показатели, объединенные вторым фактором.

После жесткого чтения также сохраняется первый фактор, причем вклад его в общую дисперсию такой же, как и после мягкого чтения. Вклад второго фактора в общую дисперсию сходный с таковым в случае мягкого чтения, но характер связей в нем совсем другой. Он образует сильные положительные связи с РА и отрицательные с БТЗ и БТК. Такая форма связей характерна для спазма аккомодации, что является признаком зрительного переутомления. При спазме аккомодации наблюдается рост РА и приближение к глазам БТЗ и БТК [17].

Таким образом, что касается первой группы испытуемых, получено, что мягкое чтение вызывает физиологическую реакцию в виде зрительного утомления, а жесткое чтение приводит к переутомлению, которое проявляется спазмом аккомодации.

Факторные структуры детей второй возрастной группы (11–12 лет) после мягкого (а) и жесткого (б) чтения представлены на рис. 2. Исходное состояние АКС испытуемых

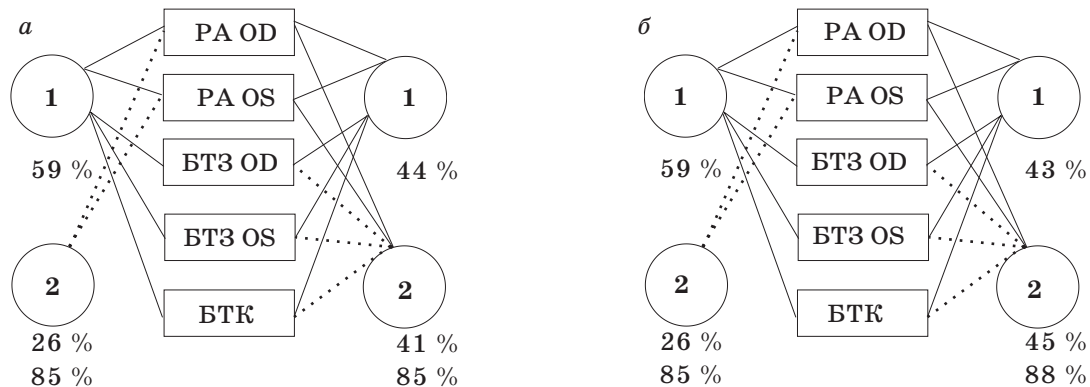


Рис. 2. Факторные структуры аккомодационно-конвергентной системы учащихся второй возрастной группы (сплошная линия – положительная связь, пунктирная – отрицательная)

этой группы сходно с состоянием испытуемых первой группы по вкладу в общую дисперсию и по характеру связей. Первый фактор объединяет все исследуемые функции и вызывает их рост. Можно предполагать, что наличие такого фактора в обеих возрастных группах связано с тем, что в этот период на-

блюдается рост испытуемых и активное формирование зрительной системы, приводящее к увеличению ее функциональных возможностей. В результате зрительной нагрузки вклад фактора в общую дисперсию снижается, а значения коэффициентов корреляции практически сохраняются. В отличие от первой группы, как после мягкого, так и после жесткого чтения второй фактор свидетельствует о состоянии, сходном со спазмом аккомодации (рост РА и приближение к глазам БТЗ и БТК). Можно предположить, что к 11–12 годам у детей уже сформировалась функциональная система по миопическому типу, обеспечивающая процесс чтения, поскольку оба вида нагрузки (даже мягкое чтение, отвечающее гигиеническим требованиям) вызывают одинаковую реакцию зрительной системы. У испытуемых первой группы такая функциональная система еще не сформирована.

Выводы

1. У детей как 7–10 лет, так и 11–12 лет продолжается рост и формирование зрительной системы, о чем свидетельствует наличие сильных положительных связей первого фактора аккомодационно-конвергентной системы, сохраняющееся после разных видов зрительной нагрузки.

2. У детей 7–10 лет функциональная система, обеспечивающая чтение, еще не сформирована, о чем свидетельствует разный вид реакции аккомодационно-конвергентной системы на мягкое и жесткое чтение: мягкое вызывает состояние зрительного утомления,

а жесткое приводит к появлению спазма аккомодации.

3. У детей 11–12 лет функциональная система, обеспечивающая чтение, уже сформирована, о чем свидетельствует стереотипная реакция аккомодационно-конвергентной системы на оба вида зрительной нагрузки.

4. Полученные результаты свидетельствуют о формировании у детей в процессе обучения «миопической функциональной сис-

темы», обеспечивающей адаптацию к восприятию информации на близком расстоянии.

Литература

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 447 с.
2. Нормальная физиология: Курс физиологии функциональных систем. Под ред. К.В. Судакова. М.: Мед. информ. агентство, 1999. 718 с.
3. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979. 298с.
4. Кочина М.Л. Структурно-функціональна організація пристосувальних процесів в зоровій системі до навантаження різного виду: Автореф. дис. ... докт. біол. наук. К., 1996. 32 с.
5. Корнюшина Т.А. Физиологические механизмы развития зрительного утомления и перенапряжения и меры их профилактики: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1999. 46 с.
6. Кочина М.Л. Роль качества визуальной нагрузки в процессе формирования зрительной системы детей и подростков. Гигиена населенных мест. К., 1999; 35: 416–424.
7. Кочина М.Л., Яворский А.В. Динамика функциональных показателей зрительной системы подростков при контактах с разными видами визуальной нагрузки. Гигиена населенных мест. К., 2005; 46: 362–365.
8. Кочина М.Л., Яворский А.В., Маслова Н.М. Визуально-агрессивное окружение ребенка и «школьная миопия». Гигиена населенных мест. К., 2001; 2, 38: 355–357.
9. Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В. Современные факторы визуального воздействия и их влияние на зрительный анализатор школьников. Междунар. мед. журн. 1999; 2: 133–135.
10. Маслова Н.М. Динаміка функціональних показників зорової системи дітей і підлітків в процесі навчання у школі: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Донецьк, 2005. 20 с.
11. Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В., Маслова Н.М. Офтальмологические аспекты визуального окружения современного человека. Офтальмол. журн. 2001; 6: 54–57.
12. Физиология подростка. Под ред. Д.А. Фарбер. М.: Педагогика, 1988. 201 с.
13. Мостеллер Ф., Тьюки Дж. Анализ данных и регрессия. М.: Финансы и статистика, 1982. 238 с.
14. Ферстер Э., Ренц Б. Методы корреляционного и регрессионного анализа. М.: Финансы и статистика, 1983. 302 с.
15. Жамбю М. Иерархический кластер-анализ и соответствия. М.: Финансы и статистика, 1988. 343 с.
16. Сомов Е.Е. Методы офтальмоэргономики. Л.: Наука, 1989. 157 с.

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ФАКТОРНІ МОДЕЛІ АКОМОДАЦІЙНО-КОНВЕРГЕНТНОЇ СИСТЕМИ ДІТЕЙ В ПРОЦЕСІ ЧИТАННЯ

О.В. Яворський

Наведені результати дослідження динаміки функціональних показників акомодційно-конвергентної системи дітей у процесі читання текстів з різними параметрами оформлення. Встановлено, що в дітей 7–10 років функціональна система, що забезпечує читання, ще не сформована на відміну від дітей 11–12 років, у яких встановлено стереотипну реакцію акомодційно-конвергентної системи на зорове навантаження різного виду.

Ключові слова: акомодційно-конвергентна система, діти шкільного віку, читання.

THE FACTORIAL FUNCTIONAL MODELS OF ACCOMMODATION CONVERGENT SYSTEM OF CHILDREN DURING THE READING

A.V. Yavorskyj

The results of children accommodation convergent system's functional indexes during the reading of texts with different parameters of design are presented in the item. It is determined, that the functional system, which provides reading, is not formed in 7–10 years old children in distinction from children in 11–12 years, in the stereotypic reaction of accommodation convergent system on the different types of visual load is present.

Key words: accommodation convergent system's, children in school aged, reading.

Поступила 19.02.08

СТОМАТОЛОГІЯ

ВИВЧЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ ПЛОМБУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ ІЗ КОРЕНЕВИМ ДЕНТИНОМ

В.І. Куцевляк, В.В. Кузіна

Харківський національний медичний університет

Вивчали обтуруючі можливості пломбувальних матеріалів на базі різних хімічних сполук, характер їх взаємодії із стінкою кореневого каналу. Досліджували композиції, виготовлені на базі евгенолу та силіконових каучуків. Силіконові композиції показали більш виражені герметизуючі можливості.

Ключові слова: пломбувальні матеріали, обтурація, кореневий канал.

Кінцевим етапом ендодонтичного втручання є пломбування кореневого каналу для створення надійної довготривалої якісної обтурації. Використання при цьому якісних корневих заповнювачів – одна із складових успіху. Обтураційні можливості силерів залежать від багатьох параметрів, у тому числі від характеру взаємодії пломбувального матеріалу із стінкою кореневого каналу.

У попередніх експериментах нами вивчалася розчинність деяких корневих герметиків і була встановлена залежність рівня розчинності матеріалу від його базової основи [1].

При дослідженні герметичності пломбування оцінюють рівень проникнення барвника, наприклад, метиленового синього, крізь верхівковий отвір запломбованого зуба [2, 3] як показник щільності прилягання матеріалу до внутрішньої стінки каналу. Деякі дослідники використовують з цією метою ізотопи [4], бактерії [5]. Ці методи є досить показовими та наочними, але в літературі зустрічається багато їх модифікацій, що ускладнює зіставлення даних, отриманих різними експериментаторами. Тому ми вирішили при вивченні обтураційних характеристик різних пломбувальних матеріалів звернутися до методу макромікроскопічного дослідження.

Метою даної роботи було вивчення обтуруючих можливостей пломбувальних матеріалів на базі різних хімічних сполук шляхом дослідження в експерименті характеру їх взаємодії зі стінкою кореневого каналу.

Матеріал і методи. Для корневих каналів ми використали вітчизняний і закордонний пломбувальні матеріали. Один був створений на базі суміші полідиметилсилоксано-

вих каучуків медичного призначення (фірма-виробник АТ «СТОМА», Україна), інша – на базі окису цинку і евгенолу (фірма-виробник «SEPTODONT», Франція).

Експериментальні зразки виготовляли із зубів з інтактною коронкою із сформованим коренем, видалених з приводу рухомості 3-го та 4-го ступеня при захворюваннях пародонта, а також за ортодонтичними показниками у пацієнтів різних вікових категорій. Після трепанування коронок зубів, створення доступу до корневих каналів проводили підготовку до пломбування за методикою «Step-back» із застосуванням ручних ендодонтичних інструментів, гелю для розширення корневих каналів «RS Prep». Під час обробки канал промивали 3% -вим розчином гіпохлориту натрію, висушували паперовими штифтами і пломбували матеріалами на силіконовій основі та на базі окису цинку і евгенолу.

Було виділено чотири групи експериментальних зразків по 10 зубів у кожній: перша – канали заповнені силіконовим матеріалом в техніці однієї пасти; друга – заповнення каналів проведено силіконовим матеріалом в техніці одного штифта; третя – канали заповнені матеріалом на базі окису цинку і евгенолу в техніці однієї пасти; четверта – канали заповнені матеріалом на базі окису цинку і евгенолу в техніці одного штифта.

Отже, для пломбування були використані різні кореневі наповнювачі: евгенолвмісний матеріал і силіконовий силер, якими заповнювали кореневі канали з використанням різних методик пломбування.

Трепанаційні чи каріозні порожнини закривали склоіономірним цементом, після чо-

го підготовлені зуби переносили в дистильовану воду і ставили у термостат при температурі 37 °С на 48 годин для повного затвердіння матеріалу. Потім зуби розрізали за допомогою спеціального диска з алмазним покриттям на пристрої зі швидкістю до 0,33 с⁻¹. Повільний темп обертання ріжучого інструмента дозволяє уникнути перегрівання тканин зуба і пломбувальних матеріалів і тим самим зберегти їх структурний стан.

Розтин зубів для виготовлення поздовжніх шліфів виконували по осі кореневого каналу з урахуванням викривлення кореня. Досить інформативним виявився цей метод при дослідженні зубів другої та четвертої груп, де була використана техніка одного штифта. В цих випадках можна дослідити особливості розташування штифтів по відношенню до осі кореневого каналу. Крім того, можна вивчити взаємовідношення в системі штифт – пломбувальна маса – дентин кореня зуба.

Дослідження в мікроскопі з невеликим збільшенням, яке використовується в багатьох експериментах, на нашу думку, дає можливість визначити лише загальні складові об'єкта та співвідношення між його елементами. При цьому дрібні деталі залишаються поза увагою дослідників. В нашому випадку шліфи зубів вивчали під мікроскопом МБС-10 при збільшенні у 9 разів.

Результати та їх обговорення. Вивчення поздовжніх шліфів зубів, запломбованих матеріалом на базі окису цинку і евгенолу, показало, що навіть при наявності максимально рівної поверхні стінки каналу між нею та пломбувальним матеріалом відсутній тісний контакт. Це добре видно в мікроскопі при значному збільшенні, коли виявляються проміжки між силером і внутрішньою стінкою кореневого каналу різної ширини. Внаслідок цього не досягається основного призначення кореневого заповнювача – герметизації кореневого каналу. Слід також зазначити, що розміри щілини з часом поступово збільшуються. Мабуть, це пов'язане з фізико-механічними характеристиками матеріалу, який виготовлено на евгенольній основі.

На рис 1. наведена структура евгенолвмісного матеріалу в периферійній ділянці пломби, тобто на межі з дентином кореня зуба. Привертає увагу різноманітна мікроструктура поверхні шліфа. В першу чергу тут визначаються поодинокі раковини округлої та овальної форми різної глибини. Поряд з ними по всій поверхні розкидані сірого кольору плями, які за формою та розміром схожі з названими раковинами. В проміжках між силером та дентином зустрічаються сіруваті глибки пломбувальної маси, часто з'єднані з основною масою пломбувальної речовини.

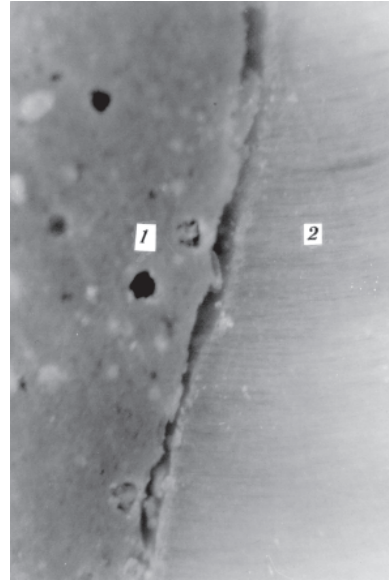


Рис. 1. Співвідношення між евгенольним силером і стінкою кореневого каналу: 1 – структура евгенольного силеру; 2 – дентин кореня зуба. Зб. об. 9. Гомаль 3

При вивченні глибоких шарів відмічається значне порушення мікроструктури. Збільшується кількість раковин на одиницю площі (рис. 2). Їхні розміри значно більші, ніж розміри раковин, розташованих в поверхневих шарах. Це свідчить про підвищену мікропористість матеріалу. Багаточисельні мікрощілини, що нагадують тріщини при розтріскуванні, свідчать про порушення однорідності та монолітності пломбувальної маси. На шліфах зубів, кореневі канали яких запломбовані силіконовим силером, при макроскопічному вивченні відмічається повне та

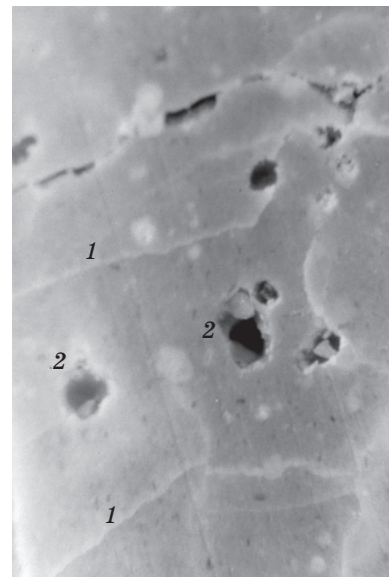


Рис. 2. Структура евгенольного силеру в глибині пломби: 1 – смуги; 2 – раковини. Зб. об. 9. Гомаль 3

рівномірне розміщення маси по всьому каналу. У даному матеріалі відсутні будь-які тріщини та раковини (рис. 3).

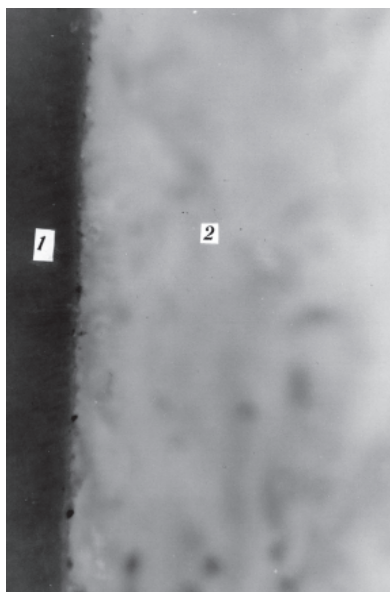


Рис. 3. Співвідношення між евгенольним силером і гладкою поверхнею стінки кореневого каналу:
1 – дентин кореня зуба; 2 – силіконовий силер. Зб. об. 9. Гомаль 3

При мікроскопічному спостереженні виявлено, що структура силіконового силеру являє собою гомогенну білу масу, розташовану на всьому протязі кореневого каналу. Характерно, що поверхня на шліфах гладенька, але іноді зустрічаються сторонні мікроструктури, які приєднуються під час шліфування дослідних зразків. Це можна пояснити властивостями складових частин матеріалу, тим, що на дотик навіть через великий час після заповнення кореневого каналу він залишається пружно-м'яким.

Важливо відмітити, що між внутрішньою поверхнею стінки кореневого каналу і пломбувальним матеріалом існує щільний контакт. Навіть при наявності відносно гладенької поверхні obturуючі властивості «Силгапу» виявляються повною мірою. Його маси заповнюють навіть найменші заглиблення на поверхні.

В ході експерименту екстраговані зуби мали різний індивідуальний ступінь мінералізації кореневого дентину. Його практично неможливо повністю врахувати при ендодонтичній обробці каналу, але він суттєво впливає на якість обробки. І в тих зубах, де виявляється «не дуже гладка поверхня», завдяки пломбуванню силером на силіконовій основі досягається щільна obturaція. Пломбувальна маса затікає в щонайменші шпарини. В більшості випадків нами виявлено про-

никнення силіконового силеру навіть у розкриті під час підготовки дентинові каналці.

Отже, наші дослідження продемонстрували, що широко вживаний евгенольмісний пломбувальний матеріал має певні недоліки, які можуть значно впливати на кінцевий результат лікування. Серед цих недоліків насамперед треба відмітити наявність порожнин у силері, недостатню щільність прилягання його до внутрішньої стінки каналу при пломбуванні методом однієї пасти. Наявність в пломбувальній масі раковин, стріх, плям та інших дефектів можна було б віднести на рахунок помилок в технології приготування суміші, якби це явище не зустрічалося дуже часто. Утворення щілин між силером, базовою основою якого є евгенол, і кореневим дентином, можливо, пояснюється зміною об'єму матеріалу в процесі його повного затвердіння. Збільшення ж розмірів щілин з часом після obturaції каналу – поступовим руйнуванням порцій неповністю застиглого матеріалу на фоні досить високого показника розчинності в умовах контакту з органічними рідинами.

На шліфах зубів, які запломбовані матеріалом на базі силікону в техніці однієї пасти, вказані недоліки відсутні. Фізико-механічні характеристики матеріалу, створеного на базі силіконових каучуків, відрізняються від таких для евгенольмісного препарату. Силіконовий силер має дещо більшу текучість порівняно з евгенольним, тому досить «густий», він не забезпечує достатнього змочування поверхні дентину, а кількість рідкого зв'язуючого в ньому настільки незначна, що важко чекати затікання в дентинові каналці. Мабуть, саме тому, на відміну від евгенольного матеріалу, силіконовий силер заповнює всі нерівності каналу кореня і являє собою щільну гомогенну масу протягом усього часу проведення експерименту. Але найголовніша позитивна риса, притаманна матеріалу, основою якого є силіконові каучуки, полягає в закоркуванні дентинних каналців, завдяки чому досягається повна герметизація кореневого каналу, і, як наслідок, значно зменшується ризик виникнення рецидивів і ускладнень після заповнення кореневого каналу на заключному етапі ендодонтичного втручання при лікуванні ускладненого карієсу.

Таким чином, на підставі проведених досліджень буде вироблено об'єктивні критерії оцінки переваг і недоліків запропонованого пломбувального матеріалу на основі силіконових каучуків. Їх аналіз допоможе розробити рекомендації та найбільш ефективні технології його впровадження в практичну роботу лікаря-стоматолога.

Література

1. *Кузіна В.В.* Вивчення в експерименті розчинності деяких пломбувальних матеріалів для корневих каналів. Вісник стоматол. 2004; 2: 26–28.
2. *Жохова Н.С.* Сравнительная оценка пломбирования каналов с использованием различных видов штифтов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 14 с.
3. *Neil Miller, Russell Jackson.* Evaluation of Microleakage of RSA RoekoSeal Automix root canal sealer. J. Endodontics, 2001 March; 27: 239.
4. *Рыбаков А.И., Иванов В.С., Каральник Д.М.* Пломбировочные материалы. М.: Медицина, 1981, 176 с.
5. *Pawlicka H., Ebert J., Roggendorf M.* Does variation in microleakage depend on sealer type or the skill of the dentist? Intern. Endodontic J., 10th Biennial Congress ESE, 4-6 October 2001, Munich, 2001: 15.

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ С КОРНЕВЫМ ДЕНТИНОМ***В.В. Куцевляк, В.В. Кузіна***

Изучали obturiruyushchie возможности пломбировочных материалов на основе различных химических соединений, характер их взаимодействия со стенкой корневого канала. Исследовали композиции, приготовленные на основе эвгенола и силиконовых каучуков. Силиконовые композиции показали более выраженные герметизирующие возможности.

Ключевые слова: *пломбировочные материалы, obturatsiya, kornevoy kanal.*

THE STUDY OF INTERACTION BETWEEN FILLING MATERIALS AND ROOT CANAL DENTINE***V.V. Kytsevliak, V.V. Kuzina***

This article is devoted to the study the type of interaction of some root canal filling materials in the experiment. The filling materials which contained Zn-eugenol and silicon caoutchouc have been analyzed. The silicon sealers showed the greatest hermetic possible.

Key words: *filling materials, obturation, root canal.*

Поступила 17.01.08

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ ЗДОРОВ'Я УЧНІВ ПРИ НОВИХ ФОРМАХ НАВЧАННЯ

*В.А. Огнєв, Н.О. Галічева, К.М. Сокол, В.Ф. Кудря,
М.Д. Рубінський, С.Г. Усенко, З.П. Петрова, О.В. М'якина*

Харківський національний медичний університет

Наведені результати соціологічного дослідження серед учнів загальноосвітніх шкіл і ліцеїв з вивчення медико-соціальних аспектів їх здоров'я при нових формах навчання. Виявлені чинники, які негативно впливають на здоров'я учнів.

Ключові слова: *учні, загальноосвітні школи, ліцеї, медико-соціальні чинники.*

Негативні зміни у стані здоров'я дітей та підлітків набули стійкого характеру і не мають тенденції до поліпшення [1, 2]. Зростає чисельність дітей з хронічними захворюваннями та морфофункціональними відхиленнями, захворюваннями крові, порушеннями зору, збільшується гастроентерологічна, алергічна, ендокринологічна і нервово-психічна патологія. Хронічні захворювання діагностуються в середньому у 40–45 % школярів. Кількість повністю здорових не перевищує 15,0 % і знижується до 7,0 % у старших класах, де переважають діти з хронічною патологією. Негативний вплив на стан їх здоров'я чинять також забруднення довкілля, поширення паління, вживання алкоголю, недостатня пропаганда здорового способу життя тощо [3–9]. У зв'язку з цим вивчення стану здоров'я підростаючого покоління набуває важливого значення.

В науковій літературі наводяться дані про вплив на стан здоров'я учнів нових форм навчання (ліцеї, гімназії, школи з посиленням вивчення окремих предметів та ін.) [10–13]. В цих роботах в основному йдеться мова про захворюваність серед учнів названих закладів і в той же час практично відсутні дослідження з вивчення впливу медико-соціальних факторів на їх здоров'я. Це і зумовило актуальність даного дослідження: вивчити медико-соціальні аспекти здоров'я учнів при нових формах навчання.

Об'єкт і методи. Обстежували учнів 10-х–11-х класів з різними формами навчання та їх батьків. За розробленою нами анкетой було опитано 256 учнів загальноосвітніх шкіл (1-ша група) та 255 учнів ліцеїв (2-га гру-

па). В 10-х класах загальноосвітніх шкіл навчалися 132 учні (51,6 %), в 11-х – 124 (48,4); в ліцеях відповідно 149 (58,6 %) і 106 (41,4 %).

Анкета медико-соціального дослідження мала таку структуру:

- загальні відомості про учня: паспортні дані; домашня адреса, вид учбового закладу (загальноосвітня школа, ліцей);

- медико-соціальна характеристика сімей учнів: соціальний стан батьків; склад сім'ї; сім'я повна, неповна; освіта батька, матері; шкідливі звички батьків, житлово-побутові умови; прибуток на одного члена сім'ї та ін.;

- характеристика режиму дня учня в домашніх умовах: дотримується чи недотримується режиму, о котрій годині лягає спати; тривалість нічного сну; організований відпочинок влітку; тривалість щоденного перебування на свіжому повітрі; який відпочинок переважає (активний, пасивний); виконання гімнастики чи фізичних вправ, які має захоплення, характерологічні риси учня, психотравми в анамнезі та ін.;

- характеристика режиму і успішність учнів у навчальних закладах: кількість уроків у день; з якого уроку відчуває втому; успішність; стосунки між однолітками та ін.;

- ретроспективна оцінка здоров'я учнів: які має хронічні захворювання на момент опитування; як часто хворіє протягом навчального року; тривалість одного випадку захворювання та ін. Шкідливі звички учня.

Одержані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення.

Характеристика сімей учнів. Аналіз даних цього розділу показав, що серед батьків,

діти яких навчаються в загальноосвітніх школах (1-ша група), переважали робітники [(46,9±3,1) %], а серед батьків дітей 2-ї групи – службовці [(40,4±3,1) %], серед останніх було більше підприємців – (36,5±3,0) % проти (18,0±2,4) %. Із неповних сімей (нема обох батьків, батька або матері) було більше дітей 1-ї групи – (32,0±2,9) % проти (16,9±2,3) % 2-ї групи. Різниця між показниками статистично вірогідна ($p < 0,05$). Рівень освіти батьків в групах дітей був різним. Так, серед батьків дітей 1-ї групи було більше осіб з неповною середньою та середньою освітою – (37,5±3,0) % проти (9,0±1,8) % у 2-й ($p < 0,01$). Аналіз даних про наявність шкідливих звичок у батьків показав, що вони достовірно частіше ($p < 0,01$) зустрічались у батьків дітей 1-ї групи, ніж 2-ї. Так, мали шкідливі звички (паління, зловживання алкоголем, наркотиками) (85,9±2,6) % батьків дітей 1-ї групи та (48,5±3,3) % – 2-ї, серед матерів відповідно (44,3±3,2) та (30,9±2,9) %. Серед шкідливих звичок частіше відмічалось паління. Розповсюдженість його серед батьків дітей 1-ї групи складала 82 випадки на 100 опитаних, 2-ї – 67 випадків. Різниця між показниками статистично достовірна ($p < 0,01$). Серед тих, що палили у 1-й групі на долю чоловіків припадало 61,9 %, жінок – 38,1 %; у 2-й – відповідно 75,5 та 24,5 %. Поширеність зловживання алкоголем серед опитаних 1-ї групи – 14,1 випадку на 100, 2-ї – 9,4. Серед тих, що зловживали алкоголем, чоловіків – 70,8 %, жінок – 29,2 %. Житлово-побутові умови в сім'ях дітей 1-ї групи були дещо гіршими, ніж 2-ї. Так, (14,1±2,2) % сімей 1-ї групи мешкали в комунальних квартирах, у 2-й групі – тільки (6,0±1,5) % ($p < 0,01$). Майже однакова кількість дітей 1-ї та 2-ї груп [(31,3±2,9) та (27,5±2,8) %] не мають окремої кімнати і знаходяться разом з іншими членами родини. Матеріальна забезпеченість родин дітей 1-ї групи була нижчою, ніж 2-ї: середньомісячний прибуток на одного члена сім'ї до 200 грн був відповідно у (37,5±3,0) % та (28,6±2,8) % ($p < 0,05$).

Отже, встановлено, що в учнів загальноосвітніх шкіл було більше неповних сімей, батьків з неповною середньою та середньою освітою, з шкідливими звичками; незадовільними житлово-побутовими умовами та малозабезпечених.

Характеристика режиму дня учнів у домашніх умовах. Не дотримувались режиму дня в домашніх умовах (50,0±3,1) % учнів загальноосвітніх шкіл та (30,2±2,9) % – ліцеїв ($p < 0,001$). Так, лягали спати в період з 21.00 до 22.00 години (33,4±2,9) % перших та (49,8±3,0) % других, після 23 годи-

ни – відповідно (65,6±3,0) і (50,2±3,0) % ($p < 0,01$). Від того, коли учні лягали спати, залежить тривалість сну. До 7 годин спали (64,1±3,0) % учнів 1-ї групи та (45,9±3,1) % – 2-ї, до 8 годин – відповідно (20,3±2,5) та (43,1±3,1) %; більше 8 годин – (15,6±2,3) та (11,0±2,0) %. Отже, не відповідала гігієнічним нормам тривалість нічного сну (до 7 годин) частіше серед учнів 1-ї групи, ніж 2-ї ($p < 0,001$). У зв'язку з порушеннями в тривалості нічного сну прокидалися, з почуттям недосипання, кволими, втомленими (64,1±3,0) % учнів 1-ї групи та (52,5±3,0) % – 2-ї ($p < 0,01$); решта [(35,9±3,0) та (47,5±3,1) %] – бадьорими, у доброму гуморі. Нерегулярним було харчування (43,3±3,1) % учнів 1-ї групи та (31,6±2,9) % – 2-ї ($p < 0,01$). Відмічається також різниця в тривалості перебування учнів в учбових закладах. Так, по 7–8 годин знаходилися в ліцеї (62,0±3,0) % учнів, у загальноосвітніх школах (39,8±3,1) % ($p < 0,01$). На підготовку уроків 3 години і більше також достовірно частіше ($p < 0,001$) витрачали учні ліцеїв – (39,2±2,4) %, ніж загальноосвітніх шкіл – (24,2±2,4) %.

Аналіз структури щоденного перебування учнів на свіжому повітрі після школи чи ліцею не виявив достовірної різниці між показниками в цих групах. Так, до 1 години перебували на свіжому повітрі (31,2±2,9) % учнів 1-ї та (38,0±3,0) % 2-ї групи, до двох годин – відповідно (36,7±3,0) та (40,0±3,1) %, більше двох годин – (32,1±2,3) і (36,9±2,3) %. Більшість дітей як 1-ї, так і 2-ї групи віддають перевагу активному відпочинку (прогулянки на свіжому повітрі, активні ігри тощо). Ці показники були відповідно такими: (76,6±2,6) та (80,0±2,5) %; пасивно відпочивали (23,4±2,6) та (20,0±2,5) % учнів. На організований відпочинок під час канікул вказали (94,4±1,8) % дітей 1-ї групи та (92,2±1,7) % – 2-ї.

Фізична активність учнів характеризується низьким рівнем. Так, питома вага учнів, що не займалися фізичними вправами, в 1-й групі складала (45,7±3,1) %, у 2-й – (39,2±3,1) %; періодично займалися ранковою гімнастикою відповідно (40,6±3,1) та (43,1±3,1) % учнів, і тільки (13,7±2,1) і (17,7±2,4) % регулярно займалися в спортивних секціях.

Серед опитаних практично однакова кількість учнів мала ті чи інші захоплення: (88,3±2,0) % у 1-й і (90,6±1,8) % у 2-й групі. Не мали захоплень відповідно (11,7±2,0) та (9,4±1,8) % учнів. У структурі захоплень учнів обох груп перші три місця відповідно займали: перегляд телепередач, комп'ютерні ігри, читання художньої літератури. В 1-й групі було зареєстровано 308 за-

хоплень, у 2-й – 316, на одного учня припадає по 1,4 захоплення.

Серед учнів 1-ї групи урівноважений характер мали (54,7±3,1) %, збудливий – (45,3±3,1) %, тоді як в учнів 2-ї групи – відповідно (64,7±3,0) та (35,3±3,0) %. Отже, серед учнів 1-ї групи було достовірно більше ($p<0,05$) зі збудливим характером. Позашкільні психотравми в анамнезі мали (30,0±2,9) % учнів 1-ї групи та (14,9±2,2) % – 2-ї ($p<0,001$). Психотравм, пов'язаних з навчальним процесом, також було більше серед учнів загальноосвітніх шкіл – (64,2±3,0) % проти (33,7±3,0) % ($p<0,001$) у учнів ліцеїв.

Доказано, що учні загальноосвітніх шкіл недотримувались режиму дня в домашніх умовах (лягали спати після 23 годин, тривалість їх сну складала до 7 годин, вони прокидалися з почуттям недосипання, втоми), нерегулярно харчувались, мали збудливий характер, позашкільні та шкільні психотравми.

Характеристика режиму та успішності учнів у навчальних закладах. У більшості учнів як загальноосвітніх шкіл, так і ліцеїв було по 6–7 уроків на день – відповідно (89,9±3,0) та (91,0±2,9) %. Уже після 3-го уроку 83,6 % учнів 1-ї групи та 89,0 % – 2-ї відмічали стомленість (головний біль, тяжкість у голові тощо). Аналіз структури появи втоми (після якого уроку) не виявив достовірної різниці між показниками у 1-й та 2-й групах. Отже, до кінця уроків відчували себе втомленими більше 80,0 % учнів як загальноосвітніх шкіл, так і ліцеїв.

Серед учнів загальноосвітніх шкіл успішність у школі була взагалі нижчою, ніж у ліцеїстів. Незадовільні оцінки мали (5,5±1,4) % учнів 1-ї групи та (2,0±0,9) % – 2-ї; вчилися на задовільно відповідно (37,5±3,0) і (21,6±2,6) % учнів; на добре – (50,8±3,1) та (64,7±3,0) %; на відмінно – (6,2±1,5) та (11,7±2,0) %. Отже, (43,0±3,1) % учнів загальноосвітніх шкіл мали незадовільні та задовільні оцінки, а серед ліцеїстів – (23,6±1,5) % ($p<0,001$).

Що стосується динаміки успішності протягом навчання, то вона не змінилась більш ніж у третини опитаних – (35,9±3,0) % учнів 1-ї групи та (33,7±3,0) % – 2-ї, погіршення її відмітили (45,3±3,1) % та (31,4±2,9) %, покращення – (18,8±2,4) та (34,9±3,0) % відповідно. Таким чином, серед учнів ліцеїв відмічається стійка тенденція до покращення успішності: серед них менше учнів, у яких успішність погіршилась, та більше – у яких вона покращилась ($p<0,001$).

У більшості дітей як 1-ї [(79,7±2,5) %], так і 2-ї [(69,8±2,9) %] групи стосунки між однолітками були доброзичливими. Формальні стосунки були більше притаманні уч-

ням ліцеїв [(21,6±2,6) %], ніж загальноосвітніх шкіл [(12,5±2,1) %]. Різниця між показниками достовірна ($p<0,05$). Напруженими і конфліктними вони були майже у однакової кількості учнів цих груп – (7,8±1,6) та (8,6±1,7) % відповідно.

Отже, виявлено, що незадовільні та задовільні оцінки переважали серед учнів загальноосвітніх шкіл, динаміка успішності за роки навчання була позитивною серед учнів ліцеїв, формальні стосунки між учнями більше притаманні також учням ліцеїв.

Ретроспективна оцінка здоров'я учнів. На основі відповідей, які дали батьки та учні щодо наявності у них хронічних захворювань, їх було згрупувано відповідно до МКХ-10 по таких класах хвороб: ендокринні, нервової системи, системи кровообігу, органів дихання, органів травлення, травми та нещасні випадки тощо. Із 256 учнів загальноосвітніх шкіл хронічні захворювання мали 140. На 100 учнів цих шкіл припадає (54,7±3,1) % захворювань. На 255 учнів ліцеїв хронічні захворювання мали 114, на 100 учнів припадає (44,7±3,1) захворювань. Різниця в показниках захворюваності статистично вірогідна ($p<0,05$). За питомою вагою зареєстрованих захворювань перші 3 місця належать: 1-ше – захворюванням органів дихання, 2-ге – захворюванням органів травлення, 3-тє – травмам та нещасним випадкам.

Протягом навчального року ні разу не хворіли (10,9±2,0) % учнів загальноосвітніх шкіл і (7,5±1,6) % учнів ліцеїв. Один раз на рік хворіла майже однакова кількість дітей – (36,0±3,2) та (34,3±3,1) % відповідно, 2 рази – (28,0±3,0) і (39,4±3,1) %, 3 рази і більше – (36,0±3,2) та (26,3±2,6) %. Різниця між цими показниками статистично достовірна ($p<0,05$). Кількість випадків захворювань у учнів 1-ї групи була більшою. Тривалість одного випадку хвороби проведена по таких градаціях: 2–3, 4–5, 6 днів і більше. Серед учнів 1-ї групи 2–3 дні хворіло (45,6±3,3) % дітей, 2-ї – (23,3±2,8) %; 4–5 днів – відповідно (35,1±3,1) та (40,2±3,2) % дітей; 6 днів і більше частіше хворіли учні ліцеїв – (36,5±3,1) % проти (19,3±2,6) % учнів загальноосвітніх шкіл ($p<0,01$). Палила майже однакова кількість учнів – (25,0±2,7) і (20,4±2,5) % відповідно 1-ї і 2-ї групи. Аналіз даних по сроках початку паління (до 12, в 12–14 і 15–17 років) не виявив суттєвої різниці між цими показниками. Не вживали спиртні напої (18,7±2,4) % учнів 1-ї групи та (31,0±2,9) % – 2-ї ($p<0,05$).

Отже, серед учнів загальноосвітніх шкіл відмічається більш високий рівень захворюваності, вони частіше хворіли протягом року (кратність захворювань), частіше вжива-

ли спиртні напої. Хворіли 6 днів і більше учні ліцеїв.

Висновки

1. Встановлено, що серед учнів, які навчаються в загальноосвітніх школах, було більше, ніж серед учнів ліцеїв, неповних сімей, батьків з неповною середньою та середньою освітою, зі шкідливими звичками, незадовільними житлово-побутовими умовами та малозабезпечених.

2. Показано, що серед гігієнічних факторів, які характеризують режим учнів у до-

машніх умовах, учні загальноосвітніх шкіл достовірно частіше, ніж учні ліцеїв, порушували цей режим. Серед учнів загальноосвітніх шкіл була більша кількість таких, що мали неврівноважений (збудливий) характер, наявність позашкільних і шкільних психотравм, ніж серед ліцеїстів.

3. Встановлено, що серед учнів загальноосвітніх шкіл був вищий рівень захворюваності, вони частіше хворіли протягом року, успішність в школах була нижчою. Серед учнів ліцеїв відмічається стійка тенденція до покращення успішності.

Література

1. Лук'янова О.М. Медико-соціальні аспекти збереження здоров'я дітей, забезпечення їхнього гармонійного фізичного та інтелектуального розвитку. Журн. АМН України 2000; 7, 3: 408–415.
2. Лук'янова О.М., Квашніна Л.В. Стан здоров'я здорових дітей молодшого шкільного віку та шляхи його корекції. Перинатологія та педіатрія 2004; 1: 3–5.
3. Даніленко Г.М. Медичні проблеми формування збереження і зміцнення здоров'я школярів. Лік. справа 2001; 1: 128–131.
4. Валеева Э.Р. Сравнительный анализ заболеваемости учащихся гимназии и общеобразовательной школы. Гигиена и санитария 2003; 5: 47–48.
5. Сердюк А.М., Тимченко О.І., Карташова С.С., Зінченко Г.Г. Передумови організації в Україні системи соціально-гігієнічного моніторингу. Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України 2005; 34: 13–17.
6. Онищенко Г.Г. Проблема улучшения здоровья учащихся и состояние общеобразовательных учреждений. Гигиена и санитария 2005; 3: 40–43.
7. Весельський В.Л., Медведовська Н.В., Кульчицька Т.К., Матвієнко І.М. Моніторингова оцінка здоров'я дитячого населення та заходи щодо його збереження. Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України 2006; 2: 5–10.
8. Бирюкова Н.А. Здоровьеоберегающие технологии в общеобразовательных учреждениях. Гигиена и санитария 2006; 1: 76–77.
9. Бурханов А.И., Хорошева Т.А. Состояние здоровья учащихся школ различного профиля. Гигиена и санитария 2006; 3: 58–60.
10. Пляскина И.В. Здоровье детей, обучающихся в школах санатория 2001; 1: 62–64.
11. Мирская Н.Б., Барсукова Н.К., Поллеский В.А. Состояние здоровья детей школьного возраста в современных условиях обучения. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2000; 4: 30–32.
12. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П. Состояние здоровья детей, обучающихся по различным школьным программам. Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского 2002; 6: 53–57.
13. Онищенко Г.Г. Проблема улучшения здоровья учащихся и состояние общеобразовательных учреждений. Гигиена и санитария 2005; 3: 40–43.

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ ЗДОРОВ'Я УЧЕНИКІВ ПРИ НОВИХ ФОРМАХ ОБУЧЕННЯ

В.А. Огнев, Н.А. Галичева, К.М. Сокол, В.Ф. Кудря, Н.Д. Рубинский, С.Г. Усенко, З.П. Петрова, А.В. Мякина

Приведены результаты социологического исследования среди учеников общеобразовательных школ и лицеев по изучению медико-социальных аспектов их здоровья при новых формах обучения. Выявлены факторы, отрицательно влияющие на здоровье учеников.

Ключевые слова: ученики, общеобразовательные школы, лицеи, медико-социальные факторы.

MEDICO-SOCIAL ASPECTS OF HEALTH OF PUPILS AT NEW FORMS OF EDUCATION

V.A. Ognev, N.A. Galicheva, K.M. Sokol, V.F. Kydrya, N.D. Rybinskyj, S.G. Usenko, Z.P. Petrova, A.V. Myakina

It was studied social investigation among pupils of general education schools and colleges for studying of medico-social aspects of their health at new forms of education. It was discovered factors of negative influencing on the pupils health.

Key words: pupils, general education schools, colleges, medico-social factors.

Поступила 03.12.07