

Міністерство охорони здоров'я України

Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія»

# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

## СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ: Том 11, Випуск 2 (34) 2011

## ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 2001 році

Виходить 4 рази на рік

### Зміст

МАТЕРІАЛИ II Всеукраїнської науково-практичної конференції «Інноваційні технології у експериментальній медицині та біології» (Полтава, 5-6 травня 2011 року)

<b>Авдєєв О.В.</b> .....	4
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЗАГАЛЬНОФІЗІОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ТВАРИН ІЗ ЗАПАЛЕННЯМ У ПАРОДОНТІ ЗА ЗМІНЕНОЇ РЕАКТИВНОСТІ	
<b>Барінов Э.Ф., Сулаєва О.Н., Киреева М.А., Гатина Е.И.</b> .....	7
ИЗМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ НА АГРЕГАНТЫ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ	
<b>Барінов Э.Ф., Сулаєва О.Н., Кондратенко П.Г., Делий В.Ю., Раденко Е.Е.</b> .....	9
РОЛЬ АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ В РАЗВИТИИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ЯЗВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ	
<b>Білаш С.М., Шепітько В.І.</b> .....	12
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЗАПАЛЕННЯ ОБОЛОНОК ШЛУНКУ	
<b>Гончар С.В., Проніна О.М.</b> .....	15
СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ТА МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТКА ЗМІН В ТКАНИНАХ НИРКИ В РАННІ СТРОКИ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НЕФРОТОМІЇ ПРИ ВИКОРИСТАННІ СТАНДАРТНОГО КЕТГУТУ ТА КЕТГУТУ, МОДИФІКОВАНОМУ L-АРГІНІНОМ	
<b>Данилов С.А., Штриголь С.Ю., Дмитрієвський Д.І., Комісаренко А.М.</b> .....	19
СЕДАТИВНА ДІЯ ТА ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ СОБАЧОЇ КРОПИВИ НА ТРИВОЖНІСТЬ, ПАМ'ЯТЬ, ДЕПРЕСИВНУ ПОВЕДІНКУ Й ФІЗИЧНУ ВИТРИВАЛІСТЬ	
<b>Евстафьева Е.В., Залата О.А., Зинченко С.А., Тымченко С.Л.</b> .....	23
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВИРТУАЛЬНЫХ РАБОТ (КОМПЬЮТЕРНЫЕ РАБОТЫ) В ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЯХ ПО КУРСУ НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ В КГМУ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО	
<b>Жураківська О.Я.</b> .....	26
МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ДУГОПОДІБНОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСА НА РАННІХ СТАДІЯХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ	
<b>Звягинцева Т.В., Миронченко С.И., Федак Н.Н.</b> .....	30
ВЛИЯНИЕ АЛЬТАНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОЖИ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ ИОНИЗИРУЮЩЕМ ОБЛУЧЕНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	
<b>Звягинцева Т.В., Кривошапка А.В., Наумова О.В.</b> .....	34
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ КРЫС ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МАЗЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ С РАЗНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ	
<b>Іщенко Р.В.</b> .....	38
ДО ПИТАННЯ ПРО НЕОБХІДНІСТЬ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ ПРИ КАТЕТЕРИЗАЦІЇ ПЕЧІНКОВОЇ АРТЕРІЇ	
<b>Коваленко О.В., Костенко В.О.</b> .....	42
НО-ЗАЛЕЖНІ ЗМІНИ ПРОДУКЦІЇ СУПЕРОКСИДНОГО АНІОН-РАДИКАЛА В НИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТРАВМАТИЧНОГО СІАЛАДЕНІТУ	
<b>Кононенко Н.М., Землянський К.В.</b> .....	45
ДЕСИНХРОНОЗ ТА ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВІ УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА: ЕФЕКТ ЕКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНІНА	
<b>Крижна С.І.</b> .....	48
ВМІСТ ЦИТОЛІТИЧНИХ ФЕРМЕНТІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПОРФІРИНОПАТІЇ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ	

## Актуальні проблеми сучасної медицини

<b>Лабунець А.І., Тюпка Т.І., Кононенко Н.М.</b> .....	51
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛАКСЕНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРОДОНТИТІ	
<b>Макаренко А.Н., Федулова Л.В., Чернуха И.М., Лисицын А.Б.</b> .....	53
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЦНС У КРЫС С ИНТРАЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОМОЙ (ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ) НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	
<b>Манько А.М., Сухомлин А.А.</b> .....	59
КОРЕКЦІЯ МУЛЬТИПРОБІОТИКОМ «СИМБІТЕР АЦИДОФІЛЬНИЙ» ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ОРГАНАХ ПОРОЖНИНИ РОТА ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ	
<b>Мороз Г.А.</b> .....	61
МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СЕЛЕЗЕНКЕ КРЫС ПРИ ГРАВИТАЦИОННЫХ ПЕРЕГРУЗКАХ И НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ГЛУТАРГИНОМ	
<b>Натрус Л.В., Терещенко Ю.Н., Снегирь М.А., Гайдарова Е.В., Панова Т.И.</b> .....	65
ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В РОГОВОЙ ОБОЛОЧКЕ ГЛАЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО КЕРАТИТА	
<b>Нікітіна О.О., Попович В.П., Шенгоф Ю.О.</b> .....	68
ІНТЕГРАЦІЯ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПІД ЧАС НАВЧАННЯ ПРОВІЗОРІВ	
<b>Панова Т.І., Натрус Л.В., Прокоф'єва Н.В.</b> .....	71
ДОКЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НА ЩУРАХ КОМЕНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ПОТЕНЦІЙНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ	
<b>Резуненко Ю.К.</b> .....	74
СТАН ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВПЛИВУ ПОЛІФЕНІЛІВ	
<b>Семененко С.Б.</b> .....	77
СТРУКТУРА ХРОНОРИТМІВ КИСЛОТОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ПІД ВПЛИВОМ БЛОКАДИ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ	
<b>Скотнікова Л.В., Костенко В.О.</b> .....	79
СИСТЕМНА ДІЯ НОВИХ МОДИФІКОВАНИХ ХІРУРГІЧНИХ НИТОК НА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНІ ПРОЦЕСИ В ТКАНИНАХ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХІРУРГІЧНОЇ ТРАВМИ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ	
<b>Слободяник Н. М., Непорада К.С.</b> .....	85
МЕХАНІЗМ ВПЛИВУ МЕЛАНІНУ НА РОЗВИТОК СТРЕСІНДУКОВАНИХ УШКОДЖЕНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТРЕСОСТІЙКОСТІ ОРГАНІЗМУ	
<b>Ткачук О.В.</b> .....	87
ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД МІКРОФЛОРИ ЗАГАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ ТОНКОЇ КИШКИ У ТВАРИН ІЗ ПОЄДНАНИМ ВПЛИВОМ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОГО ДІАБЕТУ ТА ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ	
<b>Торянік Е.Л.</b> .....	91
ФІБРИНОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПЛАЗМИ КРОВІ, СЕЧІ ТА ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ГІПЕРТЕНЗИВНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ НА ТЛІ ВАГІТНОСТІ	
<b>Торянік Е.Л., Березнякова А.І.</b> .....	93
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ У СПОНТАННО ГІПЕРТЕНЗИВНИХ САМИЦЯХ ЩУРІВ	
<b>Хара М.Р., Усинський Р.С.</b> .....	97
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕАКЦІЇ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ МІОКАРДА ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ПРИ НЕКРОТИЧНОМУ ПОШКОДЖЕННІ НА ТЛІ БЛОКАДИ АТФ-ЧУТЛИВИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ.	
<b>Хара М.Р., Росоловська С.О.</b> .....	100
ВПЛИВ ГОНАДЕКТОМІЇ НА СТАН СИСТЕМ РЕГУЛЯЦІЇ У ТВАРИН РІЗНОЇ СТАТІ	
<b>Чеботар Л.Д.</b> .....	103
ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ ЩУРІВ В УМОВАХ ГІПОФУНКЦІЇ ЕПІФІЗУ НА ТЛІ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ	
<b>Яковлєва Л.В., Дев'яткін О.Є., Сахарова Т.С.</b> .....	107
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ СТВОРЕННЯ ОРИГІНАЛЬНОГО КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ МІСЦЕВОЇ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ СУГЛОБІВ	

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

<b>Андрух П. Г., Орос М. М.</b> .....	111
ЕМОЦІЙНІ ТА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНО-МНЕСТИЧНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ ІЗ ЧИННИКОМ ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПСИХОАКТИВНИХ РЕЧОВИН	
<b>Бойко Д.М., Бойко М.Г.</b> .....	114
ДИНАМІКА КЛІНІЧНОГО СТАНУ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ АКТИВНОСТІ ПАТОЛОГІЇ У СПІВСТАВЛЕННІ З РІВНЕМ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ СІРОВАТКИ КРОВІ	
<b>Дудченко М.А., Третяк Н.Г., Дудченко М.А., Новак О.В., Китуря О.Е.</b> .....	121
ІНТЕРОВІСЦЕРАЛЬНІ ВПЛИВИ ХОЛЕЦИСТОЛИТИАЗА В ВОЗНИКНОВЕННІ КОРОНАРНОЇ НЕДОСТАТОЧНОСТІ І ЛЕЧЕННЯ БОЛЬНИХ	
<b>Єфименко О.В., Ярмола Т.І., Пустовойт Г.Л.</b> .....	125
ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, ПОЄДНАНОЇ З РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ЖІНОК.	

<b>Ждан В.М., Іваницький І.В., Некрасов А.М.</b> .....	129
МОЖЛИВОСТІ РАННЬОЇ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ АНКІЛОЗУЮЧОГО СПОНДИЛОАРТРИТУ ТА ОСТЕОХОНДРОЗУ ЗА ДОПОМОГОЮ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА	
<b>Животовська Л.В.</b> .....	132
ОЦІНКА РЕАБІЛІТАЦІЙНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ОСІБ ІЗ ЗАЛЕЖНІСТЮ ВІД АЛКОГОЛЮ	
<b>Капустянська А.А.</b> .....	136
КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕННЯ ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ	
<b>Кириченко Т.С., Коваль Т.І.</b> .....	139
РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ TOLL - ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА 4 У КЛІНІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ПРИ ВІЛ/ХГС КО-ІНФЕКЦІЇ	
<b>Крилова О.О.</b> .....	141
РІВЕНЬ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА ЙОГО ДИНАМІКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ	
<b>Кудря І.П., Кітура О.Є.</b> .....	146
ВПЛИВ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ПЕРЕБІГ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ СУПУТНОЇ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ	
<b>Левченко Л.Ю.</b> .....	149
ОЦІНКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ З УРАХУВАННЯМ РІВНЯ ЗАГАЛЬНОГО IGE	
<b>Приходько Н.П.</b> .....	153
ДИФЕРЕНЦІЙНІ ЗНАЧЕННЯ АУТОІМУНІТЕТУ ДО ШАПЕРОНУ 60, С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ 10 У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ФОРМИ ІХС	
<b>Скрипніков А.М., Боднар Л.А., Шеффель А.С.</b> .....	156
ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ НЕВРОТИЧНОГО РЕГІСТРУ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕФЕКТАМИ ТА ДЕФОРМАЦІЯМИ ЗОВНІШНЬОГО НОСА	
<b>Таряник К.А.</b> .....	159
ОЦІНКА ВИЩИХ КОРКОВИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА НА РІЗНИХ СТАДІЯХ РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАННЯ	
<b>Шапошник О.А.</b> .....	161
ЗМІНИ РІВНЯ АУТОАНТИТІЛ ДО БІЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКУ 60, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10 У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА, ЯК ПРЕДИКТОРИ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПОДІЙ	
<b>Шиндер В.В.</b> .....	164
ІНТЕГРАТИВНА ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ЖІНОК, ЯКІ ХВОРІЮТЬ НА ЕПІЛЕПТИЧНУ ХВОРОБУ	
<b>Громова А.М., Афанасьєва О.Є., Громова О. Л.</b> .....	166
КОМБІНОВАНА РЕЗЕКЦІЯ ЕНДОМЕТРІЯ В ЛІКУВАННІ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ	
<b>Должковий С.В.</b> .....	170
ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ГОСТРОМУ ТЯЖКОМУ ПАНКРЕАТИТІ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕГРАЛЬНИХ ШКАЛ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ СТАНУ ТА СТУПЕНЯ ПОЛІОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ	
<b>Карташов С.М., Гагуа М.Н.</b> .....	173
ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ГЕНОВ RASSF И GST КАК КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ	
<b>Кулик О.В., Саядінеджад Сам</b> .....	176
ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ НЕЙРОПАТИЧНОЇ ФОРМИ ДІАБЕТИЧНОЇ СТУПНІ	
<b>Оганезян А.Г.</b> .....	178
МОЖЛИВОСТІ МІНІІНВАЗИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ЛІКУВАННІ ОБМЕЖЕНИХ РІДИННИХ СКУПЧЕНЬ У ХВОРИХ НА ТЯЖКИЙ ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ	
<b>Осіпов О.С.</b> .....	180
ОСОБЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РАНОВИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНИМ ОЖИРІННЯМ.	
<b>Саричев Я.В., Устенко Р.Л.</b> .....	184
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ.	

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

<b>Коптев М.М., Підмогильний Ю.В.</b> .....	188
МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У ЛЕГЕНЯХ, ЩО ВИНИКАЮТЬ ПІД ДІЄЮ СТРЕСУ	
<b>Кострикова Ю.А., Гуцаленко О.А., Пустовойт А.Л., Ярмола Т.И.</b> .....	192
ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ	
<b>Савосько С.І., Чайковський Ю.Б., Макаренко О.М.</b> .....	196
КЛЮЧОВІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТУ	
<b>Шликова О.А.</b> .....	200
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА РОЛЬ ФІЗІОЛОГІЧНИХ ТА ГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ У РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	

## МАТЕРІАЛИ

### II Всеукраїнської науково-практичної конференції «Інноваційні технології у експериментальній медицині та біології» (Полтава, 5-6 травня 2011 року)

УДК 616.314.17-008.1+576.31:612.017]-001.5

Авдєєв О.В.

#### ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЗАГАЛЬНОФІЗІОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ТВАРИН ІЗ ЗАПАЛЕННЯМ У ПАРОДОНТІ ЗА ЗМІНЕНОЇ РЕАКТИВНОСТІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*Метою дослідження було проведення порівняльної оцінки загальнофізіологічних змін у тварин із запаленням у пародонті за зміненої реактивності. Встановили, що зміна реактивності організму, як в гіпо-, так і в гіперергічний бік призводить до зменшення маси тіла, маси серця, легень, селезінки, до збільшення маси нирок, наднирників, сім'яників. В обох дослідницьких групах спостерігали зменшення кількості гемоглобіну. Для гіпоергічного перебігу характерним був сегментоядерний нейтрофіліоз, моноцитоз на ґрунті відносної лейко- та лімфопенії. Гіперергічний перебіг характеризувався відносним лейкоцитозом, також сегментоядерним нейтрофіліозом та зменшенням кількості лімфоцитів і моноцитів.*

**Ключові слова:** гіпоергічний, гіперергічний перебіг запальної реакції; тканини пародонта.

*Частина ініціативної НДР «Клініка, діагностика, лікування вроджених вад розвитку обличчя, захворювань зубів і пародонту», № держ реєстрації 0109U002900*

#### Вступ

У сучасній стоматології одними з найважливіших етіологічних чинників розвитку запальних захворювань пародонта є загальні фактори, які регулюють метаболізм тканин порожнини рота та характер відповіді на патогенну дію. У розвитку запалення в пародонті стан реактивності організму поряд із місцевими пошкоджувальними факторами відіграє вирішальну роль [1].

Вивченню останнього фактора присвячено ряд робіт, в яких вивчали морфологічні особливості розвитку запальних захворювань пародонта при зміні реактивності організму [2, 3]. Враховуючи наявність запальних явищ в пародонті, становило інтерес вивчити особливості фізіологічних змін організму експериментальних тварин за зміненої реактивності, що, можливо, дасть пояснити пускові механізми пошкодження і, насамперед, діяти цілеспрямованими лікувальними заходами.

Метою нашого дослідження було проведення порівняльної оцінки загальнофізіологічних змін у тварин із запаленням у пародонті за зміненої реактивності.

#### Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на 30 білих нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г, яких розділили на три

групи: I група – 10 білих щурів із гіпоергічною реакцією; II група – 10 білих щурів із гіперергічною реакцією; III група – 10 білих щурів із нормергічною реакцією, яким не вводили жоден препарат. Моделювання гіпоергічної реакції проводили шляхом внутрішньом'язового введення алкілуючого цитостатика циклофосфану протягом 7 днів щоденно з розрахунку 10 мг/кг [3]. Моделювання гіперергічної реакції проводили шляхом внутрішньом'язового введення імуномодлятора полісахаридної природи – пірогеналу протягом 7 днів щоденно з розрахунку на одну тварину 10 МПД на фізіологічному розчині [2].

Забій із дотриманням біоетичних принципів, забір крові та зважування органів проводили через 7 діб після початку експерименту. Зважування проводили на торсійних вагах, підрахунок еритроцитів проводили у камері Горяєва. Кількість лейкоцитів підраховували в камері Горяєва під мікроскопом після розведення цільної крові (20 мм<sup>3</sup>) у 20 разів 3 % розчином оцтової кислоти (0,4 мл), підфарбованою метиленовим синім, при збільшенні (об'єктив 8×, окуляр 15×) за формулою:  $X = (a \times 4000 \times v) / b$ , де X – кількість лейкоцитів в 1 мм<sup>3</sup> крові; a – кількість лейкоцитів в 100 великих квадратах; b – кількість порахованих малих квадратів (1600); v – ступінь розведення крові. Після виготовлення і зафарбовування мазків крові за Романовським під мікроскопом рахували лейкоцитарну формулу

(200 лейкоцитів/2) при збільшенні (об'єктив 8×, окуляр 15×). Кількісні показники обробляли методом варіаційної статистики.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що в умовах зміненої реактивності виникають певні розлади в функціонуванні організму тварин. Так, про розвиток дистрофічних процесів у тварин зі зміненою реактивністю свідчить тенденція до зменшення маси тіла відносно нормергічних тварин.

При зміні реактивності організму зменшилася маса тіла щурів на 2,4 % та 3,4 % при гіпоергії та гіперергії відповідно; зменшення маси печінки спостерігали лише при гіперергії на 3,9 %; збільшилися маса правої та лівої нирки при гіпоергії на 7,9 % та 6,7 %, при гіперергії – на 6,6 % та 4 % відповідно; значне зменшення маси серця було як при гіпоергії – на 8,9 %, так і при гіперергії – на 17,7 % ( $p < 0,05$ ); змен-

шилися маса легень на 21,4 % при гіпоергії та на 4,4 % - при гіперергії; на 36,6 % ( $p < 0,05$ ) зменшилася маса селезінки при гіпоергії, при гіперергії зменшення було на 2,2 %; зросла маса наднирників при гіпоергії на 8 %, при гіперергії на 10 %; різнонаправленими були зміни маси тимуса: при гіпоергії зменшення сягало 62,5 % ( $p < 0,05$ ), при гіперергії маса тимуса збільшилася на 12,5 %; спостерігали збільшення сім'яників в середньому на 3,5 %.

Аналіз масових коефіцієнтів внутрішніх органів (табл. 1) показав достовірне зниження по відношенню до нормергічної групи у 1,55 раза значення масового коефіцієнту селезінки та у 2 рази – тимусу в щурів з гіпоергічною реактивністю. У щурів з гіперергічною реактивністю достовірно знизилося значення масового коефіцієнту серця (у 1,17 раза) та збільшилося – тимуса (у 1,5 раза).

Таблиця 1  
Масовий коефіцієнт внутрішніх органів щурів з норм-, гіпо- та гіперергічною реактивністю, ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

№ п/п	Назва органу	Масовий коефіцієнт, у.о		
		нормергічна реактивність	гіпоергічна реактивність	гіперергічна реактивність
	Печінка	3,74±0,19	3,62±0,08	3,55±0,12
	Нирка права	0,42±0,01	0,45±0,01	0,44±0,01
	Нирка ліва	0,41±0,01	0,43±0,01	0,42±0,01
	Серце	0,41±0,019	0,38±0,008	0,35±0,007*
	Легені	0,85±0,12	0,65±0,02	0,83±0,06
	Селезінка	0,48±0,03	0,31±0,01*	0,49±0,03
	Наднирники	0,029±0,001	0,029±0,001	0,030±0,001
	Тимус	0,10±0,02	0,05±0,003*	0,15±0,01*
	Сім'яник правий	0,77±0,05	0,82±0,02	0,85±0,03
	Сім'яник лівий	0,78±0,04	0,81±0,01	0,86±0,03

Примітка: \* - відхилення показника достовірно відносно нормергічної групи,  $p \geq 0,05$

Як відомо, ці органи беруть безпосередню участь в діяльності імунної системи: у селезінці відбувається утворення імунокомпетентних клітин, а в тимусі – лімфоцитів.

Окрім досліджень маси тіла та внутрішніх орга-

нів щурів було проведено визначення показників загального аналізу периферичної крові (табл. 2). Практично усі показники були зміненими, що пояснюється як зміною реактивності, так і наявністю запального процесу в пародонті [2, 3].

Таблиця 2  
Показники крові щурів з норм-, гіпо- та гіперергічною реактивністю, ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Показник	Нормергічна реактивність	Гіпоергічна реактивність	Гіперергічна реактивність
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	5,04±0,16	5,10±0,12	5,49±0,07*
Гемоглобін, г/л	145,35±3,50	130,64±2,59*	140,57±2,33
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	7,40±0,29	5,80±0,19*	8,03±0,19
Нейтрофіли: Паличкоядерні	6,90±0,23	6,80±0,20	7,00±0,21
Сегментоядерні	17,1±0,23	19,8±0,47*	18,2±0,33*
Гранулоцити: Еозинофіли	1,30±0,15	1,60±0,16	1,50±0,17
Моноцити	2,60±0,16	3,60±0,22*	2,40±0,16
Лімфоцити	72,10±0,50	68,00±0,78*	70,90±0,43

Примітка: \* - відхилення показника достовірно відносно нормергічної групи,  $p \geq 0,05$

Гіпоергічний стан реактивності організму віддзеркалюється в достовірному, відносно показника нормергічної групи, зниженні у 1,1 раза рівня гемоглобіну, що викликало компенсаторне підвищення кількості еритроцитів в обох дослідницьких групах. Збільшення еритроцитів на 8,9 % було достовірним в гіперергічній групі ( $p < 0,05$ ). Достовірне відносно нормергічної групи зниження маси та масового коефіцієнту тимуса в гіпоергічній групі тягне за собою достовірне зниження кількості лейкоцитів на 21,62 % та лімфоцитів на 5,7 %.

Про наявність запального процесу в гіпоергічних

щурів свідчило достовірне відносно нормергічної групи збільшення кількості сегментоядерних нейтрофілів на 15,8 % та моноцитів на 38,5 %. Тобто на фоні відносно лейкопенії спостерігали нейтро- та моноцитоз.

У гіперергічній групі картина білої крові була дещо інакшою. На фоні збільшення кількості лейкоцитів на 8,5 % також достовірно збільшилася кількість сегментоядерних нейтрофілів на 6,4 % ( $p < 0,05$ ) та еозинофілів на 15,4 %, але зменшилася кількість моноцитів на 7,7 % та, незначно, лімфоцитів – на 1,7 %.

### Висновки

1. Зміна реактивності організму, як в гіпо-, так і в гіперергічний бік призводить до змін загальнофізіологічних показників, а саме: до зменшення маси тіла, маси серця, легень, селезінки (особливо в гіпоергічній групі); до збільшення маси нирок, наднирників, сім'яників. Гіперергічний стан організму характеризувався зменшенням значення масового коефіцієнту серця у 1,17 раза та збільшенням тимуса у 1,5 раза. Гіпоергічний стан організму – зменшенням у 1,55 раза значення масового коефіцієнту селезінки та у 2 рази – тимуса.

2. Результати загального аналізу крові експериментальних тварин вказують на наявність запального процесу. В обох дослідницьких групах спостерігали зменшення кількості гемоглобіну. Для гіпоергічного перебігу характерним був сегментоядерний нейтрофілоз, моноцитоз на ґрунті відносної лейко- та лім-

фопенії. Гіперергічний перебіг характеризувався відносним лейкоцитозом, також сегментоядерним нейтрофілозом та зменшенням лімфоцитів і моноцитів.

Перспективним напрямком досліджень стане визначення показників, що характеризують стан імунної системи щурів з гіпоергічною та гіперергічною реактивністю.

### Література

1. Мельничук Г.М. Генералізований пародонтит і пародонтоз: маркери спадкової схильності, патогенетичні механізми метаболічних порушень та їх комплексна корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Г.М. Мельничук. – Одеса, 2008. – 38 с.
2. Авдєєв О.В. Флогогенний вплив імуноотропного препарату на тканини пародонта в експерименті / О.В. Авдєєв // Вісник наукових досліджень. – 2010, - № 3 (60). – С.104-106.
3. Авдєєв О.В. Морфологічні зміни пародонта в щурів при розвитку гіпоергічності / О.В. Авдєєв // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. - № 2 (13). – С. 16-18.

### Реферат

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОБЩЕФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ЖИВОТНЫХ С ВОСПАЛЕНИЕМ В ПАРОДОНТЕ ПРИ ИЗМЕНЕННОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Авдеев О.В.

Ключевые слова: гипозергическое, гиперэргическое течение воспалительной реакции, ткани пародонта.

Целью исследования явилось проведение сравнительной оценки общефизиологических изменений у животных с воспалением в пародонте при измененной реактивности. Установили, что изменение реактивности организма, как в гипо-, так и в гиперэргическую сторону приводит к уменьшению массы тела, массы сердца, легких, селезенки, к увеличению массы почек, надпочечников, семенников. В обеих исследовательских группах наблюдали уменьшение количества гемоглобина. Для гипозергического течения характерным был сегментоядерный нейтрофилез, моноцитоз на почве относительной лейко- и лимфопении. Гиперэргическое течение характеризовалось относительным лейкоцитозом, также сегментоядерным нейтрофилезом и уменьшением количества лимфоцитов и моноцитов.

### Summary

COMPARATIVE ESTIMATION OF GENERAL PHYSIOLOGICAL CHANGES IN ANIMALS WITH PERIODONTAL INFLAMMATION UNDER CHANGED REACTIVITY

Avdeev O.V.

Key words: hypoergic, hyperergic course of inflammatory reaction, periodontal tissues.

The research was aimed to carry out comparative estimation of general physiological changes in animals with periodontal inflammation under changed reactivity. It has been found out the changes of body reactivity, both in hypo- and in a hyperergic side results in a decrease of body weight, the mass of the heart, lungs, spleen, the increasing of kidney and testicle masses. Both test groups shows the hemoglobin drop. The hypoergic course is characterized by the development of segmented neutrophilosis, monocytosis because of relative leukocytopenia and lymphopenia. The hyperergic course is characterised by relative leukocytosis as well as segmented neutrophilosis and the decrease of lymphocytes and monocytes.



УДК 616.127-005.8-085+616.155.1

**Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н., Киреева М.А., Гатина Е.И.**

## **ИЗМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ НА АГРЕГАНТЫ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ**

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

*С целью выяснения патогенетических механизмов нарушения тромбогенеза при остром коронарном синдроме (ОКС) проведена оценка агрегации тромбоцитов при инкубации с разными индукторами у 60 пациентов с инфарктом миокарда. В работе обсуждаются варианты и рецепторные основы различной адренореактивности организма. Показано, что при ОКС происходит усиление эффектов гуморальных регуляторов гемостаза. Доказано, что развитие ОКС ассоциировано с повышением реакции тромбоцитов на катехоламины за счет усиления сигнализации через  $\alpha$ -адренорецепторы, и гиперсенсиitivностью P2Y рецепторов. Полученные данные отражают усиление фазы прогрессирувания тромбогенеза, что вероятно является ведущим механизмом окклюзии коронарных сосудов.*

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, тромбоциты, реактивность.

Важным патогенетическим звеном развития острого коронарного синдрома (ОКС) является нарушение сосудистого гомеостаза, который проявляется усилением агрегационного ответа тромбоцитов [3]. Остается невыясненным, какие механизмы играют ведущую роль в тромбогенезе. Одним из эффективных методов используемой терапии при остром коронарном синдроме является фармакологическое ингибирование агрегации тромбоцитов с помощью блокаторов рецепторов к АДФ, который является одним из многочисленных регуляторов агрегации тромбоцитов [2]. В то же время оценка эффективности стандартной терапии и разработка новых путей коррекции тромбоцитарного звена гемостаза должны базироваться на точном выяснении механизмов тромбогенеза с одной стороны и патогенетических факторов, предопределяющих окклюзию коронарных сосудов, - с другой. С этой позиции в патогенезе ОКС важно учитывать как статус и роль симпатoadреналовой системы, реализующей острый ответ организма в экстремальных условиях разного генеза, так и суть патогенетических механизмов коронарного синдрома - с другой. При всей многофакторности регуляции функционального ответа тромбоцитов, нужно отметить, что конечный результат активации разнообразных рецепторов определяется тремя ключевыми параметрами - выходом ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из депо тромбоцитов, входом  $\text{Ca}^{2+}$  извне через каналы плазмолеммы и состоянием цитоскелета [3]. В этом контексте особый интерес представляет анализ взаимосвязей между ответом тромбоцитов на различные агонисты в физиологических условиях и при ОКС, что и определило цель данной работы.

### **Материал и методы**

Тромбоциты выделяли из крови 60 пациентов с острым коронарным синдромом. Развитие острого инфаркта миокарда подтверждалось данными ЭКГ, результатами коронарографии, позволяющими судить о степени и локализации окклюзии коронарных сосудов. Для исследования отбирали пациентов со сходными клинико-лабораторными показателями и классом СН1. Больные получали стандартную терапию. Периферическую кровь собирали в пластиковые пробирки, содержащие кислый цитратдекстрозный антикоагулянт в соотношении его с кровью 1:6. Выделение тромбоцитов проводили методом центрифугирования, для оценки агрегационной способности готовили суспензию тромбоцитов с поддержанием

стандартного количества клеток на уровне  $200 \pm 50$  тыс/мкл. В качестве индукторов агрегации тромбоцитов (АТ) использовали: АДФ в дозе 5 мкМ, АТФ - 100 мкМ, коллаген (1 мкМ), адреналин (2,5 мкМ), селективные агонисты  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -адренорецепторов (АР). Пробы инкубировали 8-9 мин, в течении которых фиксировали агрегационный ответ тромбоцитов на «Анализаторе агрегации тромбоцитов AP2110». Оценивали степень и скорость агрегации тромбоцитов, характер кривой, время выхода на плато, время и степень дезагрегации. Контрольную группу составили 60 практически здоровых людей аналогичного возраста. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ и электронных таблиц Excel и MedStat [1].

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Оценка функционального ответа тромбоцитов в контрольной группе выявила, что доза АДФ 5мкМ вызывает агрегацию тромбоцитов (АТ), составляющую  $52,1 \pm 2,2\%$  с пиком агрегационного ответа через  $5,6 \pm 1,2$  мин и дезагрегацией в течение  $9,2 \pm 0,3$  мин у 80% больных. Реакция тромбоцитов здоровых людей на АТФ была слабой и составляла  $25,7 \pm 3,2\%$ . Наиболее сильной и быстрой оказалась реакция тромбоцитов на коллаген, которая носила выраженный необратимый характер и коррелировала с АТ на АДФ ( $r=0,689$ ,  $p<0,001$ ) и в меньшей степени АТФ ( $r=0,342$ ,  $p<0,05$ ). Интересными оказались результаты оценки реакции тромбоцитов на адреналин. У большинства обследованных ( $n=43$ ) инкубация тромбоцитов с 1 мкМ адреналина вызывала АТ в диапазоне от 25 до 75% (при нормальном законе распределения). У 7 пациентов зарегистрирована гиперреакция на адреналин (76-100%), тогда как в 10 случаях имела место АТ в диапазоне от 0 до 24%. Учитывая, что ответ на адреналин реализуется через  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  и  $\beta$ -адренорецепторы, следующим шагом в анализе стала оценка реакции тромбоцитов на селективные агонисты  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -АР, способных через  $G_q$  и  $G_i$  индуцировать агрегационный ответ тромбоцитов. Выявлена специфика (вариабельность) экспрессии и баланса между данными подтипами рецепторов. Ведущим вариантом реализации проагрегантного ответа тромбоцитов на адреналин являлся  $\alpha_2$  тип, стимуляция которого вызывала ответ у всех обследованных контрольной группы. Однако у части пациентов ( $n=8$ ) была зарегистрирована значимая реакция на агонист  $\alpha_1$ -АР, причем в 7 случаях данный ответ был зафиксиро-

рован у індивідуумов с підвищеною реакцією на адреналін. Однак у даних людей відповідь тромбоцитів на агоніст  $\alpha_2$ -АР оказался нижче, ніж на адреналін, а співвідношення відповідей тромбоцитів було наступним:  $\alpha_1 > \alpha_2 > \beta$ . Інтересно, що при цьому у людей з гіперадренореактивністю виявлена кореляційна зв'язь ( $r=0,413$ ;  $p<0,01$ ) між АТ на АДФ і агоністом  $\alpha_1$ -АР, реалізуючих свій відповідь через  $G_q$  з участю діацилглицерола-протеїнкінази С (ДАГ-ПкС) і інозитол-3-фосфата- $Ca^{2+}$  (І-3-Ф- $Ca^{2+}$ ). Учитывая, що реакція на АДФ реалізується через  $P2Y_1$  і  $P2Y_{12}$  рецептори, виявлений факт кореляційної зв'язи може відображати перевагу відповіді на катехоламіни і АДФ через  $G_q$ -білки з включенням ФЛС і нисходящого потоку сигналів, тоді як роль  $G_i$ -білка, інгібуючого активність аденилатциклази, в регуляції внутріклеточного  $Ca^{2+}$ , виражена в меншій ступені. Це припущення підтверджує і факт більш низького відповіді тромбоцитів на агоніст  $\alpha_2$ -АР, сопряжених з  $G_i$ .

В групі людей з нормоадренореактивністю АТ при інкубації з адреналіном і агоністом  $\alpha_2$ -АР була сопоставимой і значимо корелювала ( $r=0,587$ ,  $p<0,01$ ), хоча ефект селективного агоніста статистично недостовірно перевищував відповідь на адреналін, і лише в одному випадку спостерігалася статистично значима реакція на агоніст  $\alpha_1$ -АР. В зв'язі з цим можна утверждать, що основним механізмом реалізації відповіді тромбоцитів на адреналін являються  $\alpha_2$  рецептори і співвідношення ефектів агоністів АР можна представити наступним образом:  $\alpha_2 > \beta > \alpha_1$ . І нарешті, у осіб з низькою АТ на адреналін відзначено відсутність відповіді тромбоцитів на агоніст  $\alpha_1$ -АР, а реакція на агоніст  $\alpha_2$ -АР хоча і значимо перевищала відповідь на адреналін, але була нижче такою у нормоадренореактивних індивідуумов. Це свідчить про ймовірності наступного розподілу ролей адренорецепторів в реалізації відповіді на катехоламіни:  $\beta > \alpha_2 > \alpha_1$ . По суті така ситуація відображає критичну роль аденилатциклази і циклічного аденозинмонофосфата (АЦ-цАМФ) в регуляції внутріклеточного  $Ca^{2+}$ . Інтересно, що у даного контингенту представителів контрольної групи мав місце посилення взаємозв'язі між реакцією на АТФ і колаген ( $r=0,516$ ;  $p<0,01$ ). Дані співвідношення ефектів різних агоністів АР використовувалися і в подальшому для трактування змін АТ у пацієнтів з ОКС.

У пацієнтів з ОКС на момент госпіталізації (до початку стандартної терапії) мав місце підвищення відповіді тромбоцитів на всі агоністи. Навіть інкубація з низькою дозою АДФ (2,5 мкМ) приводила до 100% агрегації тромбоцитів у всіх хворих. Парадоксально, але при цьому додавання в суспензію тромбоцитів 5 мкМ АДФ викликало значно більш низьку реакцію, в середньому становлящуюу 32,2 $\pm$ 2,2%. По суті ці факти відображають підвищення чутливості тромбоцитів до низьких доз АДФ і десенситизацію  $P2Y$  рецепторів при використанні стандартної концентрації агоніста. Причому дана реакція забезпечується переважно за рахунок  $P2Y_1$  рецепторів, тоді як  $P2Y_{12}$  тип швидко рециркулює і знову встраюється в плазмолемму тромбоцитів. В цих умовах слабкою виявилася реакція на АТФ, становлящая 20,2 $\pm$ 2,3%, хоча відповідь на колаген статистично значимо не відрізнявся від кон-

троля. Але при цьому у всіх хворих мав місце підвищення адренореактивності. Характерно, що при реакції на адреналін, становлящая 88,3 $\pm$ 3,5%, АТ при інкубації з селективним агоністом  $\alpha_2$ -АР становила лише 54,6 $\pm$ 4,8%, а відповідь на агоніст  $\alpha_1$ -АР рецепторів – 64,2 $\pm$ 2,2%. Така ситуація, по суті, відображає суммацію ефектів активації  $\alpha_1$  і  $\alpha_2$  рецепторів тромбоцитів при відповіді на адреналін і слабку роль  $\beta$ -АР. Цей варіант по розподілу ефектів АР найбільш близький до варіанту гіперадренореактивності, спостережуваною у контрольних пацієнтів. Цей факт з однієї сторони свідчить про ролі адренореактивності в порушенні функціонального стану тромбоцитів при ОКС, а з іншої – відображає роль різних підтипів АР в детермінації розвитку коронарних ускладнень. Сопоставление варіаційних рядів різних показників дозволило виявити появу ряду цікавих закономірностей. Так, відповідь тромбоцитів на АДФ корелювала з АТ на адреналін ( $r=0,815$ ;  $p<0,001$ ), хоча знижувалася ступінь взаємозв'язі між відповіддю на АДФ і колаген ( $r=0,411$ ,  $p<0,05$ ). Інтересним виявився факт появи взаємозв'язі між агоністом  $\alpha_1$ -АР і АДФ ( $r=0,814$ ;  $p<0,001$ ), і в меншій ступені агоніста  $\alpha_2$ -АР і АДФ ( $r=0,62$ ;  $p<0,01$ ), хоча максимальною виявилася кореляція між АДФ і адреналіном ( $r=0,853$ ;  $p<0,001$ ). При цьому в умовах ОКС відзначено втрату взаємозв'язі між реакцією тромбоцитів на адреналін і АТФ при появі залежності між реакцією тромбоцитів на адреналін і колаген ( $r=0,682$ ;  $p<0,001$ ). Отримані дані відображають формування особливих взаємозв'язей в системі опосередкованої рецепторами сигналізації. Причому в першу чергу йдеться про порушенні реалізації сигналів, поступаючих до рецепторів, сопряжених з  $G$ -білками (рецептори до АДФ, адреналіну), по порівнянню з інтегінами і гликопротеїнами (рецептори до колагену), а також рецепторами, сопряженими з каналами ( $P2X$ -рецептори до АТФ). По суті йдеться про посилення ефектів гуморальних регуляторів гемостазу по порівнянню з тканинними і коагуляційними факторами. Крім того, виявлені факти відображають посилення фази прогресування тромбогенезу, що ймовірно є ведучим механізмом неконтрольованої оклюзії коронарних судів. Виявлене в роботі посилення відповіді тромбоцитів на низькі дози АДФ може бути відображенням гіперсенситивності пуринових рецепторів, що в поєднанні з ішемією, супроводжуваною коронарним синдромом і звільненням АДФ з кардіомиоцитів, еритроцитів і пр., може сприяти неконтрольованому тромбогенезу. І нарешті, найважливішим для подальшого аналізу і пошуку шляхів оптимізації патогенетички обґрунтованої терапії ОКС є зареєстрований факт змін адренореактивності пацієнтів з ОКС. Підвищення відповіді тромбоцитів на агоністи  $\alpha$ -АР, широко експресовуваних в міокарді, може призвести до посилення сигналізації через  $G_q$ -білки з активацією фосфоліпази С, систем ДАГ-ПкС і І-3-Ф- $Ca^{2+}$  не тільки в тромбоцитах, але і в кардіомиоцитах. Це позиції індивідуальні особливості експресії і балансу  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів ймовірно, визначають передиспозицію до коронарної патології, що необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів з ОКС.



### **Література**

1. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко. – Д. : Папакица, 2006. – 214 с.
2. Abbraccio M. P. International Union of Pharmacology LVIII: Update on the P2Y G Protein-Coupled Nucleotide Receptors: From Molecular Mechanisms and Pathophysiology to Therapy / M. P. Abbraccio, G. Burnstock, J. M. Boeynaems // Pharmacol. Rev. – 2006. – V. 58. – P. 281–341.
3. Rivera J. Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation / J. Rivera, M. L. Lozano // Haematologica. – 2009. – V. 94. – P. 700-711.

### **Реферат**

#### **ЗМІНА РЕАКЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ НА ДІЮ АГРЕГАНТІВ ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ**

Барінов Е.Ф., Сулаєва О.М., Кіреєва М.О., Гатіна Є.І.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, тромбоцити, реактивність.

З метою з'ясування патогенетичних механізмів порушення тромбогенезу при гострому коронарному синдромі (ГКС) проведена оцінка агрегації тромбоцитів при інкубації з різними індукторами у 60 пацієнтів з інфарктом міокарда. У роботі обговорюються варіанти і рецепторні основи різної адренореактивності організму. Показано, що при ГКС відбувається посилення ефектів гуморальних регуляторів з підвищенням реакції тромбоцитів на катехоламіни за рахунок посилення сигналізації через  $\alpha$ -адренорецептори і гіперсенситивності P2Y рецепторів. Отримані дані відображають посилення фази прогресування тромбогенезу, що ймовірно є провідним механізмом оклюзії коронарних судин.

### **Summary**

#### **CHANGE IN RESPONSE OF PLATELET REACTION TO AGREGANTS IN ACUTE CORONARY SYNDROME**

Barinov E.F., Sulayeva O.N., Kireeva M.A., Gatina E.I.

Key words: acute coronary syndrome, platelets, reactivity.

To study the pathogenetic mechanisms of thrombogenesis in acute coronary syndrome we carried out estimation of platelet aggregation under incubation with different inducers in 60 patients with myocardial infarction. The paper presents the discussions related to the options and the receptor bases of various adrenoreactivity of the body. It is shown that under acute coronary syndrome there is the enhancement of effects produced by humoral regulators on catecholamines due to the increased signaling via  $\alpha$ -adrenergic receptors, and hypersensitivity of P2Y receptors. These data reflect the hyperstimulation of thrombogenesis progression phase, which is probably the main mechanism causing the occlusion of coronary vessels.

УДК 616.33/.342-002.44-005.1-018.73

**Барінов Э.Ф., Сулаева О.Н., Кондратенко П.Г., Делий В.Ю., Раденко Е.Е.**

#### **РОЛЬ АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ В РАЗВИТИИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ЯЗВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ**

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

*Для выяснения роли адренореактивности в развитии и исходе язвенных кровотечений проведен анализ агрегации тромбоцитов 51 пациента с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Анализ агрегации проводили при инкубации тромбоцитов с адреналином, агонистами  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ , а также антагонистом  $\beta$ -адренорецепторов. Показано, что в основе различной реакции тромбоцитов на адреналин у больных с язвенными кровотечениями лежит вариабельность экспрессии адренорецепторов. Наиболее частым фоном развития язвенных кровотечений является гипореакция на адреналин. Гиперадренореактивность наиболее часто ассоциирована с развитием кровотечений из язв ДПК при их малом размере. Наибольшая частота рецидивов кровотечений выявлена в группе с нормальной реакцией тромбоцитов на адреналин, что стимулирует продолжение поиска молекулярных детерминант нарушения тромбогенеза при кровотечениях.*

**Ключевые слова:** кровотечения, язвы гастродуоденальной зоны, реактивность организма

Реализация гемостаза обеспечивается системной реакцией организма, направленной на поддержание объема циркулирующей крови, и сопровождается рядом метаболических изменений. Данная защитная реакция организма напрямую связана с активацией симпатoadреналовой системы и сопровождается вазоконстрикцией в зоне кровотечения, что, наряду с процессом тромбообразования, обеспечивает самопроизвольную остановку кровотечения [2]. Отсутствие или нивелирование данного эффекта может быть связано с декомпенсацией саногенетических регуляторных систем и/или нарушением ответа клеток-мишеней, участвующих в реакции сосудистой стенки, вследствие изменения чувствительности рецепторов или

гиперактивности антагонистических систем. Причем как гипо-, так и гиперреактивность к катехоламинам (КА) при кровотечениях из язв гастродуоденальной зоны (ГДЗ) могут иметь негативные последствия. Установлено, что КА помимо позитивных эффектов в виде гипергликемии, стимуляции метаболизма, спазма сосудов и усиления свертывания крови, оказывают и негативное влияние, включая нарушение микроциркуляции в ГДЗ, активацию оксидативного стресса и апоптоза клеток, изменение метаболизма арахидоновой кислоты, стимуляцию продукции провоспалительных цитокинов, системы комплемента и активности лейкоцитов [1]. С этих позиций изучение адренореактивности организма позволяет не только тракто-

вать состояние сосудистого тонуса и уровень внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ , но и прогнозировать выраженность синдрома ишемии-реперфузии в зоне язвенного кровотечения, способствующего расширению зоны язвы и развитию ранних рецидивов кровотечения. В современной литературе нет конкретных данных, освещающих роль адреналина в патогенезе язвенных кровотечений. Хотя выяснение данного вопроса имеет принципиальное значение в выборе тактики и методов остановки кровотечения. Цель работы - выявить роль адренореактивности в развитии и исходе кровотечений из язв гастродуоденальной зоны.

### Материал и методы исследования

Обследован 51 пациент (35 мужчин и 16 женщин, средний возраст  $57 \pm 3,2$  лет) с язвенным кровотечением на момент поступления в стационар. У ряда пациентов имели место сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца (11,7%); гипертоническая болезнь (7,6%), периферические ангиопатии (3,8%); нарушение мозгового кровотока (3,8%). До госпитализации пациенты не принимали препараты, влияющие на гемостаз. При анализе *locus morbi* определяли локализацию и размер язвы, состояние ее дна на момент первичной эндоскопии. Исследование адренореактивности тромбоцитов проводили на момент госпитализации. В качестве контроля обследовано 34 человека (23 мужчины и 11 женщин) аналогичного возраста, не имеющих в анамнезе нарушений в системе гемостаза. Исследовали показатели тромбоцитарного гемостаза: количество тромбоцитов, степень агрегации (АТ) с применением в качестве индукторов адреналина (2,5 мкМ), селективных агонистов  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторов (АР), антагониста  $\beta$ -АР на агрегометре фирмы Solar (Белоруссия). Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программного обеспечения MedStat [3].

### Результаты исследования

Проведение статистического анализа не выявило влияния пола и возраста на размеры, локализацию и эндоскопические характеристики язв. Среди обследованных пациентов у 11 ( $21,6 \pm 5,7\%$ ) выявлены язвы тела и дна желудка, у 8 ( $15,7 \pm 5,1\%$ ) – язвенные поражения пилорического отдела желудка и в 32 ( $62,7 \pm 6,77\%$ ) случаях – язвы луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК). Сопоставление анамнестических данных с результатами эндоскопического обследования показали, что наиболее крупные язвы, осложненные развитием кровотечения, характерны для тела желудка, тогда как дуоденальное кровотечение возникало при малых дефектах стенки ДПК. Так, средний показатель размера язвенных дефектов в теле желудка составлял  $1,7 \pm 0,26$  см, в области пилоруса –  $1,16 \pm 0,15$  см, тогда как в ДПК средний диаметр язв составил  $0,95 \pm 0,1$  см. Рецидивы кровотечения развивались у 5 пациентов с язвами ДПК, у 4 с язвами пилоруса и у 1 пациента с язвой желудка. Не выявлено влияния возраста, пола, размера язвы и ее локализации на развитие повторного кровотечения у пациентов с язвенными поражениями ГДЗ. Так, у 4 пациентов с язвами тела желудка диаметром более 2 см не зарегистрировано развития рецидива кровотечения, тогда как повторные кровотечения из язв пи-

лоруса развивались при язвах диаметром  $1,0 \pm 0,2$  см. В ДПК фактор размера язвы играл более важную роль – во всех случаях рецидивов размер язв был более 1 см. Это может отражать различную резистентность слизистой оболочки тела, пилорического отдела желудка и ДПК к действию повреждающих факторов, а также разную способность к ограничению альтерации.

В поиске причинно-следственных связей и механизмов развития первичных и повторных кровотечений был проведен анализ интегративного звена гемостаза – тромбоцитов. В соответствии с предыдущими исследованиями анализ АТ при действии различных индукторов проводили с учетом ответа на адреналин. При первичном анализе АТ выявлено, что ответ тромбоцитов на адреналин отличался от нормального ( $\chi^2=24,4$ ;  $p<0,001$ ), а медиана составляет  $21 \pm 6,61$  (ДИ 10-32%). При этом адренореактивность тромбоцитов не зависела от давности кровотечения ( $p=0,52$ ), длительности язвенной болезни ( $p=0,17$ ) и наличия сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы ( $p=0,232$ ). Более детальный анализ с разделением обследованных больных на три подгруппы: (с низкой от 0 до 25%, нормальной (26-75%) и высокой (более 76%) реакцией на адреналин позволил выявить ряд интересных фактов. Данные подгруппы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов. Однако характеристики язвенного дефекта значимо различались, отражая роль адренореактивности в патогенезе язвенного поражения ГДЗ, осложненного кровотечением. Кровотечение из язв тела желудка наиболее часто развивалось на фоне гипoadренореактивности, ульцерогенез в пилорическом отделе регистрировался с одинаковой частотой при разных вариантах адренореактивности, тогда как поражение ДПК наиболее часто было ассоциировано с вариантами гипо- и гиперадренореактивности.

В первую очередь обращал на себя внимание тот факт, что среди пациентов с язвенными кровотечениями преобладали больные с низкой реакцией на адреналин – 27 пациентов ( $52,9 \pm 6,9\%$ ). Это в свете существующих представлений о роли ваготонии в патогенезе язвенной болезни могло бы отражать сдвиг баланса нейругуморальной регуляции в сторону ацетилхолина по сравнению с симпатoadреналовой системы. Однако дополнительная серия исследований с использованием селективных агонистов адренорецепторов позволила поставить под сомнение данное предположение, показав значимое усиление АТ при введении в инкубационную смесь агониста  $\alpha_2$ -АР ( $34,2 \pm 4,4\%$ ) и мощный подъем ответа тромбоцитов на адреналин при преинкубации тромбоцитов с антагонистом  $\beta$ -АР ( $41,6 \pm 2,2\%$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что низкая АТ при действии адреналина является результатом суммации эффектов  $\alpha_2$ -АР, вызывающих агрегацию, и  $\beta$ -АР, индуцирующих антиагрегантный эффект. Исходя из этого, можно утверждать, что у пациентов с низкой реакцией на адреналин преобладает экспрессия  $\beta$ -АР, что может ограничивать агрегационный ответ тромбоцитов за счет активации сигнальной системы АЦ-цАМФ-ПкА и Ерас [3]. Интересно, что среди гипoadренореактивных больных преобладали пациенты с язвами ДПК (17 из 27 пациентов;  $63 \pm 9,3\%$ ) и меньше было больных с язвами желудка (10;  $37 \pm 9,3\%$ ), среди кото-

рых чаще встречались язвы тела (вдоль малой кривизны) желудка (8; 29,7±8,7%). Несмотря на максимальную предрасположенность данной подгруппы к развитию язвенных кровотечений по сравнению с другими вариантами адренореактивности, повторные кровотечения были зарегистрированы лишь у 3 пациентов (11,1±6,1%), среди которых было 2 случая язвы ДПК и 1 язва пилоруса. Причем рецидивы кровотечений были зарегистрированы в случае размера язвы 1-2 см, что может отражать превалирование поражения вглубь, и эндоскопически подтверждалось наличием крупного тромбированного сосуда на дне язвенного дефекта.

Количество пациентов с нормальным и повышенным ответом тромбоцитов на КА были примерно одинаковы, соответственно 12 (23,5±5,9%) и 11 пациентов (21,6±5,8%). В подгруппе пациентов с нормальным ответом на адреналин язвы желудка и ДПК представлены пропорционально, однако рецидивы кровотечений развивались в 41,6±14,4% случаев, что, учитывая средний размер язв 1,26±0,2 см в диаметре, заставило более пристально проанализировать статус адренорецепторов. Так, при среднем значении АТ на адреналин 36,3±2,9%, ответ тромбоцитов на агонист  $\alpha_2$ -АР составил лишь 17,3±10,7%, тогда как селективный стимулятор  $\alpha_1$ -АР вызывал более значимый ответ – 39,5±4,2%. В условиях преинкубации тромбоцитов с антагонистом  $\beta$ -АР, АТ при добавлении адреналина усиливалась до 51,4±5,2%. Эти данные свидетельствуют о суммации эффектов стимуляции адренорецепторов при действии адреналина с взаимным нивелированием эффектов  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -рецепторов на АЦ, и превалированием роли  $\alpha_1$ -АР, реализующих сигнал посредством Gq через фосфолипазу C, диацилглицерол, протеинкиназу, инозитол-3-фосфат и  $Ca^{2+}$ . О роли изменений  $Ca^{2+}$ -сигнализации в нарушении сосудистого гомеостаза свидетельствовала частота сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, выявленной у 6 (50±14,4%) пациентов данной подгруппы, причем у 5 из них имело место развитие рецидива кровотечения. Нарушение тромбогенеза при этом может быть ассоциировано с превалированием роли  $\alpha_1$ -АР, которые через  $Ca^{2+}$ -зависимый механизм стимулируют продукцию NO, являющегося негативным регулятором прогрессирования и стабилизации тромба. Анализ клинико-морфологических характеристик в подгруппе

больных с выраженной реакцией на адреналин выявил превалирующее поражение ДПК (у 9 пациентов; 81,8±11,6%), в оставшихся 2 случаях имели место язвы пилорического отдела желудка, хотя размер язв у всех пациентов не превышал 1 см. Интересно, что, несмотря на высокую частоту (54,5±15,5%) сопутствующей патологии, в данной подгруппе не зарегистрировано развития повторных кровотечений. Анализ чувствительности разных АР выявил ряд интересных фактов. Так, в данной подгруппе АТ при инкубации с адреналином составляла 94,5±2,3%, агонист  $\alpha_2$ -АР вызывал АТ 47,1±3,2%, агонист  $\alpha_1$ -АР повышал АТ на 37,9±2,3%, тогда как преинкубация с антагонистом  $\beta$ -АР не оказывала значимого влияния на эффект адреналина. Данная комбинация фактов может отражать слабую роль  $\beta$ -АР в регуляции функционального состояния тромбоцитов и превалирование эффектов  $\alpha_2$ -АР вероятно потенцируемых при действии адреналина активацией  $\alpha_1$ -АР. На уровне внутриклеточной сигнализации это означает ингибирование системы аденилатциклазы при повышении роли ФлС-сигнальной системы.

Таким образом, в основе различной реакции тромбоцитов на адреналин у больных с язвенными кровотечениями лежит вариабельность экспрессии адренорецепторов и статуса разных звеньев системы внутриклеточной сигнализации. Гипореакция на адреналин является наиболее частым фоном развития язвенных кровотечений и ассоциирована с увеличением диаметра язв. Гиперадренореактивность наиболее часто ассоциирована с развитием кровотечений из язв ДПК при их малом размере. Наибольшая частота рецидивов кровотечений выявлена в группе с нормальной реакцией тромбоцитов на адреналин, что стимулирует продолжение поиска молекулярных детерминант нарушения тромбогенеза при кровотечениях.

### Литература

1. Баринов Э.Ф. Морфологические предикторы рецидива кровотечения при язвах гастродуоденальной области / Э.Ф. Баринов, П.Г. Кондратенко, О.Н. Сулаева // Укр. журнал хірургії. – 2008. – № 2. – С. 25-30.
2. Гостищев В.К. Острые гастродуоденальные язвенные кровотечения: от стратегических концепций к лечебной тактике / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев. – М., 2005. – 352 с.
3. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики / Ю.Е. Лях, Г.В. Гурьянов, В.Н. Хоменко. – Д., 2006. – 211 с.

### Реферат

**РОЛЬ АДРЕНОРЕАКТИВНОСТІ У РОЗВИТКУ КРОВОТЕЧ З ВИРАЗОК ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ**

Барінов Е.Ф., Сулаєва О.М., Кондратенко П.Г., Делій В.Ю., Раденко Є.Є.

Ключові слова: кровотечі, виразки гастродуоденальної зони, реактивність організму.

Для з'ясування ролі адренореактивності у розвитку і результаті виразкових кровотеч проведено аналіз агрегації тромбоцитів 51 пацієнта з виразками шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК). Аналіз агрегації проводили при інкубації тромбоцитів з адреналіном, агоністами  $\alpha_1$  і  $\alpha_2$ , а також антагоністом  $\beta$ -адренорецепторів. Показано, що в основі різної реакції тромбоцитів на адреналін у хворих з виразковими кровотечениями лежить варіабельність експресії адренорецепторів. Найбільш частим фоном розвитку виразкових кровотеч є гіпореакція на адреналін. Гіперадренореактивність найбільш часто асоційована з розвитком кровотеч з виразок ДПК при їх малому розмірі. Найбільша частота рецидивів кровотеч виявлена у групі з нормальною реакцією тромбоцитів на адреналін, що стимулює продовження пошуку молекулярних детермінант порушення тромбогенеза при кровотечениях.

### Summary

**ROLE OF ADRENOREACTIVITY IN BLEEDING FROM GASTRODUODENAL ULCERS**

Barinov E.F., Sulayeva O.N., Kondratenko P.G., Deliy V.Yu., Radenko E.E.

Key words: bleeding, gastroduodenal ulcers, body reactivity.

To investigate the role of adrenoreactivity in the development and outcome of ulcer bleeding we have carried the analy-

sis of platelet aggregation in 51 patients with peptic ulcers. This analysis has been performed under the incubation of platelets with epinephrine,  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  agonists, and antagonist of  $\beta$ -adrenoreceptors. It has been shown that different responses of platelets to epinephrine in patients with peptic ulcer bleeding are due to variability of adrenoreceptors expression. Most commonly ulcer bleedings are associated with hyporeaction on epinephrine. Hyperadrenoreactivity is associated with bleeding from small-sized duodenal ulcers. The highest frequency of bleeding recurrence is observed in the group of patients with normal platelet response to epinephrine. These data impel to continue the search for molecular determinants of thrombogenesis disorders under ulcer bleeding.

УДК 618.36-001.18

Білаш С.М., Шенітько В.І.

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЗАПАЛЕННЯ ОБОЛОНОК ШЛУНКУ

ВДНЗ України Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

*В статті за допомогою комплексу гістологічних, ультрамікроскопічних, гістохімічних, лектинохімічних та статистичних методів дослідження вивчені морфофункціональні зміни в оболонках шлунку при введенні внутрішньоочеревенно  $\lambda$ -карагінену. Доведено, що  $\lambda$ -карагінен являє собою сильний флоген, який при введенні викликає запалення шлунку, що за морфологічними ознаками відповідає гострому гастриту.*

**Ключові слова:** оболонки шлунку, запалення,  $\lambda$ -карагінен, гострий гастрит.

*Робота є фрагментом науково-дослідної роботи ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України: "Експериментально-морфологічне вивчення дії трансплантатів кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів", № 0108U001572.*

#### Вступ

Ерозивно-виразкові та неопластичні захворювання шлунку є дуже розповсюдженою, типовою для всіх розвинених країн патологією. Висока їх частота, постійне збільшення чисельності хворих, необхідність зваженого диференційованого підходу до вибору лікувальних схем потребує пошуку нових, більш тонких методів діагностики, в тому числі і ранньої діагностики, потребує більш глибокого вивчення питань етіології і патогенезу. На цьому тлі роль різноманітних методів досліджень, а також їх комплексне використання набуває особливого значення [1,4,6,7]. В останній час в харчовій промисловості дуже широко використовують для продовження тривалості зберігання харчових продуктів  $\lambda$ -карагінен – сульфатизований полісахарид, виділений з ірландського моху Chondrus. За даними [8] ця речовина викликає запалення внутрішніх органів.

#### Мета дослідження

Провести моделювання запалення оболонок шлунку за допомогою  $\lambda$ -карагінену та встановити морфофункціональні зміни при даній патології. Дослідити патоморфологічні зміни в слизовій оболонці шлунку з'ясувавши ступінь і активність запалення, ступінь атрофії шлункових залоз, активність процесів метаболізму на мікроскопічному та ультрамікроскопічному рівні. На основі отриманих даних провести аналоговий аналіз цих змін з метою встановлення виду експериментального гастриту, згідно Сіднейської класифікації.

#### Матеріал та методи дослідження

Моделювання запалення оболонок шлунку проводилось на білих щурах лінії Вістар, які по висновку фармакологічної асоціації США, є оптимальним видом для вивчення лікарських препаратів, які потім застосовують людині тому, що імунна система щура найбільш чутлива до дії хімічних речовин в дозах в порівнянні з масою тіла. Таким чином щури, як об'єкт дослідження є найбільш відповідним для тестування лі-

карських препаратів та моделюванні різних патологічних процесів.

Моделювання запалення проводилось на 40 щурах самців лінії Вістар масою 220-250 г., які знаходились у віварії ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» на стандартному утриманні. Для виключення сезонних і добових коливань досліджуваних показників, всі дослідження проведені в осінній період в ранковий час. Експерименти на тваринах проводились згідно з «Правилами використання лабораторних експериментальних тварин», додаток 4 і Хельсінкської декларації «Про гуманне відношення до тварин».

Моделлю запалення послужило гостре асептичне запалення, внаслідок введення внутрішньоочеревенно 5 мг  $\lambda$ -карагінену ("Sigma", США) в 1 мл. ізотонічного розчину хлориду натрію. Забір матеріалу для дослідження проводився на 1,2,7,10,14,21,30,60 добу експерименту шляхом декапітації тварин після передозування тіопенталового наркозу. Для дослідження шлунок відокремлювали від стравоходу та дванадцятипалої кишки відмивали у фізіологічному розчині. Потім фрагменти кардіальної та пілоричної частини, тіла шлунку занурювали у фіксатор. Для світлової мікроскопії, гістохімічного, лектинохімічного методів дослідження біоптати фіксували у 4% розчині нейтрального формаліну, для отримання напівтонких зрізів та електронно-мікроскопічного дослідження матеріал фіксували у розчині 2,5% глютарового альдегіду. Після зневоднення матеріал відповідно заливали у парафін та епоксидну смолу за загальноприйнятими методами [2,3,5]. Парафінові зрізи фарбувались гематоксиліном Караці і Ерліха, еозином, за методом ван Гизон, альціановим синім з еозином, реактивом Шифа. При використанні імуногістохімічного методу препарати додатково фарбували гематоксиліном Майєра. Для проведення лектинохімічного методу використовували лектин арахісу (PNA) та лектин сої (SBA). Напівтонкі зрізи забарвлювали толудиноним синім та поліхромним барвником.



### Результати та їх обговорення

На 1-2 добу після проведення експерименту встановлено, що візуально слизова оболонка (в порівнянні з контрольною групою тварин) була потовщена, набрякла, гіперимована. Поверхня її вкрита слизовими масами, які розташовувались своєрідними конгломератами, а сам слизовий шар значно стоншувався, а в деяких частинах шлунку був відсутній повністю. У власній пластинці слизової оболонки спостерігались множинні крововиливи. Епітеліальний шар слизової оболонки шлунку був представлений одношаровим циліндричним, залозистим епітелієм, який при мікроскопічному дослідженні виявлявся злущеним, а на цих місцях утворювались множинні ерозії. На електронікроскопічному рівні встановлено, що в мукоцитах слизової оболонки шлунку, в базальному їх відділі, спостерігався поліморфізм ядер, на 2 добу - атрофія, а на 7-му - редукція гранулярної ендоплазматичної сітки. агранулярна ендоплазматична сітка зреагувала зменшенням розмірів каналців, кількості і розмірів рибосом та власного об'єму. Зниження функціональної активності комплексу Гольджі проявлялось в його морфологічних змінах, а саме: зменшенням розмірів, з редукцією компонентів, втратою секреторних гранул та вакуолей. Кількість секреторних гранул, які містились в апікальній частині мукоциту, порівняно з контрольною групою тварин суттєво зменшувалась. Кількість плазмоцитів, які переважно розташовувались у власній пластинці, суттєво знижувалась, що свідчить про зниження імунної відповіді у зв'язку із зменшенням синтезу IgA, лізоциму та інших антибактеріальних факторів.

Сама власна пластинка була побудова з пухкої волокнистої сполучної тканини. В ній спостерігалось розшарування волокнистого компоненту. У клітинному складі переважали тучні клітини. Для елементів гемомікроциркуляторного русла був характерний спазм резистивної ланки. Середнє значення діаметрів просвітів зменшились на 20%. Вени відрагували явищем делятації, просвіти мали нерівні контури. Середні значення діаметру просвітів капілярів перевищували показники в інтактній групі на 15%, що на наш погляд пов'язано з місцевим регуляторним впливом біологічно активних речовин (гістамін, гепарин), які вивільнялись внаслідок дегрануляції тучних клітин.

Лімфатичні судини власної пластинки слизової оболонки шлунку знаходились у стані делятації. Їх просвіти були заповнені лімфоцитами та макрофагами. У лімфоїдних вузлах збільшувалась кількість реактивних центрів. По їх периферії відмічалась поява плазмоцитів, що свідчить про активацію системи імунного захисту.

Основними компонентами власної пластинки слизової оболонки шлунку шурів були залози, які відкривались у шлункові ямки. В кількісному співвідношенні переважали головні залози. Структурні компоненти цих залоз, на введення  $\lambda$ -карагінену, реагували по різному у різні терміни спостереження. Так на 2-гу добу експерименту головні клітини мали призматичну форму, цитоплазма їх була слабкобазофільною. В базальній частині знаходились частково атрофовані гранулярна ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі, спостерігалась конденсація та набряк мітохондрій, що свідчило про функціональну напругу головних клітин. В апікальній частині знаходились зимогенні

гранули. Кількість їх, в порівнянні з контрольною групою тварин, зменшилась втричі. Це пов'язано з зменшенням синтезу пепсиногену, який потім перетворюється у пепсин при наявності кислого середовища. До 14-ї доби експерименту конденсація та набряк мітохондрій зникала, кількість зимогенних гранул збільшувалась, але до показників норми не досягала. В наслідок чого можливо говорити про оборотність змін, які відбувались із мітохондріальними структурами.

У парієтальних клітинах головних екзокриноцитів, навпаки спостерігалось збільшення по периферії внутрішньоклітинних каналців трубчато-везикулярних комплексів, що свідчить про гіперфункцію цих клітин. Ці зміни спостерігались з 7-ї по 14-ту добу експерименту. В клітинах практично були редуковані комплекс Гольджі та ендоплазматична сітка. Кількість мітохондрій збільшилась вдвічі. Це зв'язано з активним синтезом соляної кислоти. В базальній частині парієтальних клітин за рахунок сильної редукції комплексу Гольджі та ендоплазматичної сітки зменшувався синтез бікарбонатів, які надходили у кров судин власної пластинки, а потім до базальної поверхні епітеліоцитів та через них до складу слизу. В наслідок цього зменшувалась товщина слизового шару, і як результат нейтралізація агресивної дії соляної кислоти теж зменшувалась.

В додаткових мукоцитах на 2-гу – 14-ту доби експерименту зменшувалась кількість секреторних гранул втричі, тобто суттєво знижувався синтез секреторних гранул муцинів, і як наслідок зменшувалась продукція слизу, що негативно впливало на захист слизової оболонки від дії соляної кислоти та її імунологічної властивості. До показників норми кількість секреторних гранул муцинів доходила тільки до 21-ї доби експерименту. Кількість та структура шийкових мукоцитів теж зазнавала негативних змін, що потім відображалось на швидкості регенерації епітеліоцитів і залози в цілому та на продукуванні слизу. Відновлення кількості та структури цих клітин відбулося тільки до 30-ї доби експерименту.

Морфологічні зміни, які відбувались у м'язовій оболонці стосувались, в основному, гемомікроциркуляторних судин, які знаходились у прошарках пухкої волокнистої сполучної тканини розташованій між шарами гладком'язової тканини. Реакція цих судин була подібна до реакції судин ГМЦР власної пластинки слизової оболонки з однією різницею у термінах відновлення елементів ГМЦР до контрольної групи тварин. У серозній оболонці з 7-ї по 21-шу доби експерименту переважали малодиференційовані мезотеліоцити. Це свідчить про активні регенераційні процеси, що відбувались у ці терміни спостереження. Пропорція між диференційованими та малодиференційованими мезотеліоцитами відновлювалась лише до 30-ї доби експерименту.

Проаналізувавши морфологічні зміни, які відбувались в оболонках шлунку, протягом експерименту, нами встановлено, що до показників норми вони досягали лише до 30-ї доби експерименту.

### Висновки

1. На основі проведеного морфологічного дослідження з використанням сучасних методів встановлено, що змодельоване запалення, за ступеню морфологічних змін, у оболонках шлунку викликає патологі-

чні процеси, які відповідають гострому гастриту.

2. Товщина слизового шару зменшувалась за рахунок зниження синтезу секреторних гранул муцинів в додаткових та головних мукоцитах.

3. У парієтальних клітинах головних екзокриноцитів, виявлено збільшення по периферії внутрішньоклітинних каналців трубчато-везикулярних комплексів, що свідчить про гіперфункцію цих клітин.

4.  $\lambda$ -карагінен являє собою сильний флоген, який при введенні викликає запалення шлунку, що за морфологічними ознаками відповідає гострому гастриту.

5. Відновлення морфологічних структур у оболонках шлунку, порівняно з інтактною групою тварин відбувалося лише на 30-ту добу експерименту.

### Література

1. Гомоляко І.В. Роль цитологічних методів в діагностичному алгоритмі ерозивно-виразкових і неопластичних захворювань шлунка / О.М. Бурій // Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія : мат. III симпозиуму Асоціації лікарів-ендоскопістів України. Т.1.- Миколаїв, 2009.-С.34-39.

2. Карупу В. Я. Электронная микроскопия / В. Я. Карупу. — К. : Вища школа, 1984. — 208 с.
3. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники / Г.А.Меркулов. — М.: Медгиз, 1961. — 341 с.
4. Пальцев М.В. Прогноз развития гастроэнтерологии и гепатологии на ближайшие 10 лет / С.В.Грачев, В.Т.Ивашкин, Ф.И.Комаров [и др.] // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. -2011.- № 4.-С.7-13.
5. Пикалюк В.С. Методичні аспекти дослідження скелету людини і тварин / В.С.Пикалюк.— Сімферополь, 2008.-272 с.
6. Саенко В.Ф. Особенности диагностики и лечения больных с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с геликобактериозом / И.В.Гомоляко, А.М.Бурый, Ю.А.Диброва [и др.] // Клінічна хірургія. -2001.- №6.-С. 14-19.
7. Redeen S.F. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and helicobacter pylori infection in a general population sample / K.Petersson, K.Borch // Endoscopy.- 2003.- V. 35; №11.-P. 946-950.
8. Thành T. T. Molecular characteristics and gelling properties of the carrageenan family, preparation of novel carrageenans and their dilute solution properties / T. T. Thành, Y. Yuguchi, M. Mimura [et. al.] // Macromolecular chemistry and physics. — 2007. — V. 203 (1). — P. 15–23.

### Реферат

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ ОБОЛОЧЕК ЖЕЛУДКА

Билаш С.М., Шепитько В.И.

Ключевые слова: оболочки желудка, воспаление,  $\lambda$ -карагинен, острый гастрит.

В статье, используя комплекс гистологических, ультрамикроскопических, гистохимических, лектинохимических и статистических методов исследования, изучены морфофункциональные изменения в оболочках желудка при введении внутрибрюшинно  $\lambda$ -карагинена. Установлено, что  $\lambda$ -карагинен представляет собой сильнодействующий флоген, при введении которого развивается воспалительный процесс, который по морфологическим признакам сходен с острым гастритом.

### Summary

#### EXPERIMENTAL DESIGN OF STOMACH SHELLS' INFLAMMATION

Bilash S.M., Shepit'ko V. I.

Keywords: stomach' shells, inflammation,  $\lambda$ - karaginen, sharp gastritis.

In the article, drawing on the complex of histological, ultramicroscopic, histochemistry, lectinohistochemistry and statistical methods of research, is studied morphofunctional changes in the stomach' shells at introduction of  $\lambda$ - karaginen. It is set, that of  $\lambda$ - karaginen is drastic flogen, introduction of that develops inflammatory process, which on the morphological signs look like as acute gastritis.

УДК 616.61-002-092.4-089.468.6

Гончар С.В., Проніна О.М.

## **СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ТА МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН В ТКАНИНАХ НИРКИ В РАННІ СТРОКИ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НЕФРОТОМІЇ ПРИ ВИКОРИСТАННІ СТАНДАРТНОГО КЕТГУТУ ТА КЕТГУТУ, МОДИФІКОВАНОМУ L-АРГІНІНОМ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*В роботі представлена динаміка структурно-функціональних змін в тканинах нирки в ранні строки після нефротомії при використанні стандартного кетгуту в порівнянні з кетгутом, модифікованим L-аргініном та проведений морфометричний аналіз їх показників. Експеримент був проведений на 36 безпородних, статевозрілих собаках обох статей вагою 7–12 кг. Тварини були розподілені на три групи: контрольну та експериментальні (з використанням стандартного кетгуту і кетгуту, модифікованого L-аргініном. Морфофункціональний стан тканин вивчався за допомогою комплексу морфологічних, гістологічних, гістохімічних і морфометричних методів. Дані оброблялися статистичним методом. Встановлено, що структурні зміни нирки при використанні різних шовних матеріалів, що розсмоктуються, мають загальні закономірності і чіткий стадійний характер. Це проявляється на третю добу запальною реакцією у вигляді крововиливу, просочення фібрином і лейкоцитарної інфільтрації паравульнарної зони у всіх вивчених експериментальних групах. Однак клітинний склад інфільтрату, оптичні властивості фібринового згустку, стан шовного матеріалу мають більш позитивний прогностичний характер при використанні кетгуту, модифікованого L-аргініном. В ранні терміни після оперативного втручання кетгут, модифікований L-аргініном, стимулює активність макрофагів, що проявляється прискоренням руйнування шовного матеріалу і його утилізації.*

**Ключові слова:** структурно-функціональна характеристика, морфометрія, нирка, нефротомія, кетгут стандартний, кетгут, модифікований L-аргініном.

*Робота виконана в рамках комплексної міжкафедральної науково-дослідної теми Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» «Морфологія судинно-нервових взаємовідношень органів голови та шиї людини в нормі та під дією зовнішніх чинників у віковому аспекті. Створення нових та модифікація існуючих хірургічних шовних матеріалів і експериментально-морфологічне обґрунтування їх використання в клініці» ( № держреєстрації 0107U001657).*

Сучасні вимоги до хірургічних ниток останніми роками значно поповнилися необхідністю наявності у ХШМ певних фармакологічних властивостей [1,2,3,4]. Останні повинні бути направлені на профілактику ускладнень, обумовлених операцією, для забезпечення лікувальної дії на основне або супутнє захворювання [1,5]. Тобто, ХШМ представляються вже не тільки як засоби з'єднання тканин, але і як активні учасники процесу заживлення хірургічної рани.

Перспективною є розробка метаболітотропних хірургічних ниток. В даний час перспективними ефектами метаболітотропних ХШМ вважається їх репаратна антигіпоксична і біорегуляторна дія. У літературі є численні повідомлення щодо здатності L-аргініну поліпшувати плин ранового процесу, механічної травми та синдрому поліорганної недостатності, що особливо важливо у ранньому післяопераційному періоді [6,7,8]. Цінні якості L-аргініну як препарату, що має антимікробні, антиоксидантні, метаболітотропні та репаративні властивості, визначили розробку методів його іммобілізації на хірургічних шовних матеріалах (ХШМ). Головною перевагою вибору такого шляху введення L-аргініну в організм є, з одного боку, можливість створення необхідної концентрації безпосередньо у *locus morbi* [8,9], а з іншого – попередити його утилізацію у ході пресистемного (мікрофлорою кишечнику) та системного метаболізму.

У зв'язку з вищенаведеним, нам представляється важливим вивчення процесів репаративної регенерації тканин нирки при використанні метаболітотропних шовних матеріалів зокрема кетгуту, модифікованого L-аргініном.

### **Мета дослідження**

Визначити динаміку структурно-функціональних змін в тканинах нирки в ранні строки після нефротомії при використанні стандартного кетгуту в порівнянні з кетгутом, модифікованим L-аргініном, та встановити їх морфометричні показники.

### **Матеріали і методи дослідження**

Експеримент був проведений на 36 безпородних, статевозрілих собаках обох статей вагою 7 – 12 кг. Тварини були розподілені на три групи: контрольну та експериментальні (з використанням стандартного кетгуту і кетгуту, модифікованого L-аргініном).

При роботі з тваринами керувалися загальними етичними принципами роботи з експериментальними тваринами [10], положеннями брифінгу Європейського наукового співтовариства «Использование животных в исследованиях» [11] і Гельсінської декларацією про гуманне відношення до тварин [12].

Макроскопічні дослідження проводилися з метою оцінки характеру післяопераційного рубця нирки при використанні ниток, що розсмоктуються. Мікроскопічно оцінювали морфологічні зміни в тканинах нирки. Морфофункціональний стан тканин вивчався за допомогою комплексу морфологічних, гістологічних, гістохімічних і морфометричних методів. Дані оброблялися статистичним методом.

Метод гістологічного вивчення напівтонких зрізів забезпечував вивчення клітинних елементів тканин нирки та їх співвідношення в різні строки після операції.

За допомогою гістохімічного методу здійснювали якісний аналіз співвідношення білків і полісахаридів в



паравульнарній тканині і шовному матеріалі.

Морфометричний аналіз здійснювався на напівтонких зрізах методом підрахунку кількості нейтрофільних гранулоцитів, макрофагів, лімфоцитів, плазмочитів та клітин фібробластичного ряду в п'яти полях зору бінокулярного мікроскопа (x 900) методом стандартних площ.

### Результати дослідження та їх обговорення

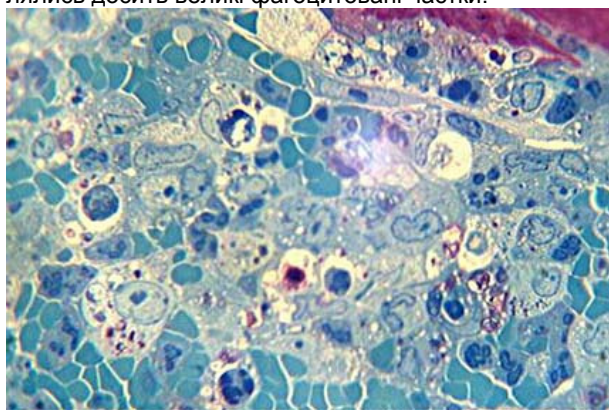
В результаті проведених досліджень було встановлено, що на першу добу альтеративні та ексудативні процеси мали ідентичний перебіг.

В обох групах спостереження рановий канал наповнений кров'ю, фібрином і тканинним детритом.

У прилеглих до ранової щілини тканинах спостерігаються набряк, серозно-фібринозне просочення, осередки крововиливів. Виявляється дезорганізація волокнистих структур, у яких колагенові волокна потовщені й розшаровані набряковою рідиною. Серед клітин інфільтрату переважали гранулоцити і макрофаги.

До третьої доби спостереження в рановому вогнищі послідовно розвивається судинна реакція: вазоконстрикція, вазодилатація, пермеабільність (збільшення проникності судин), набряк, еміграція формених елементів крові, агрегація клітин крові і їх склеювання, гемостатичні явища.

В безпосередній близькості до кетгуткових ниток із баранячої сировини на 3 добу спостереження виявлялись явища запалення і серозно-фібринозного просочення зшитих тканин нирки. Кетгуттова нитка у цей час оточена набряковою рідиною і лейкоцитарним інфільтратом, у складі якого визначаються переважно сегментоядерні лейкоцити і вільні макрофаги (рис. 1). В цитоплазмі окремих на світлооптичному рівні виявлялись досить великі фагоцитовані частки.



*Рис. 1. Повнокров'я і стаз в судинах гемомікроциркуляторного русла в паравульнарних тканинах нирки на 3 добу спостереження після використання стандартного кетгуту. Напівтонкий зріз.*

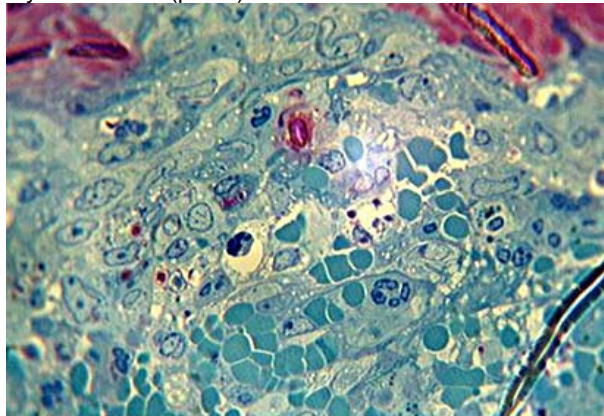
*Забарвлення поліхромним барвником: Об. X 10; Ок. x 100.*

На 7 добу після операції нефротомії з ушиванням різаної рани стандартним кетгуттом мали місце запальні зміни і гемодинамічні розлади, які були максимально виражені навколо кетгуттової нитки.

У порівнянні з попереднім терміном спостереження, в клітинному інфільтраті зменшилась кількість нейтрофільних гранулоцитів, лімфоцитів, і збільшилась – фіброblastів, що свідчить початок проліферативної стадії запалення.

У тканинах, які оточують шовний матеріал, ціліс-

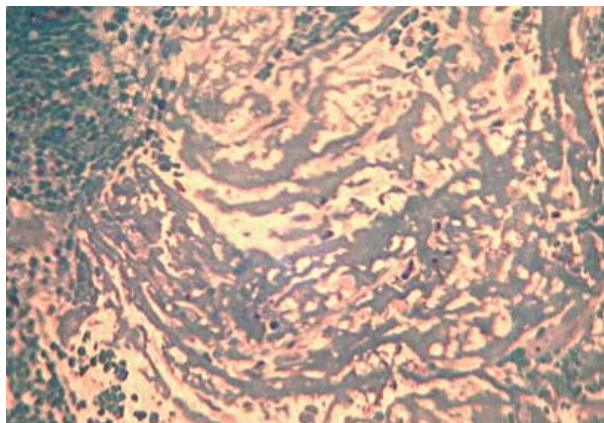
ність якого була порушеною, спостерігалась молода грануляційна тканина, в складі якої переважали фіброblastи і подекуди формували ланцюжки вздовж кетгуттової нитки (рис.2).



*Рис. 2. Формування молодого сполучної тканини після застосування стандартного кетгуту (із баранячої сировини) для ушивання різаної рани нирки на 7 добу спостереження. Напівтонкий зріз.*

*Забарвлення поліхромним барвником: Об. X 10; Ок. x 100.*

Вивчення напівтонких зрізів дозволило встановити, що на 3 добу після операції з використанням кетгуту, модифікованого L-аргініном, в ранах відмічалась запальна реакція у вигляді крововиливу, просочення фібрином і лейкоцитарної інфільтрації. Однак, на відміну від попередньої експериментальної групи, фібринові маси були пухкішими, що, на нашу думку, є позитивною передумовою для подальшого розвитку репаративного процесу (рис. 3).



*Рис.3. Фібриновий згусток в паравульнарній зоні на 3 добу спостереження після використання кетгуту із свинячої сировини, модифікованого L-аргініном, для ушивання різаної рани нирки. Напівтонкий зріз.*

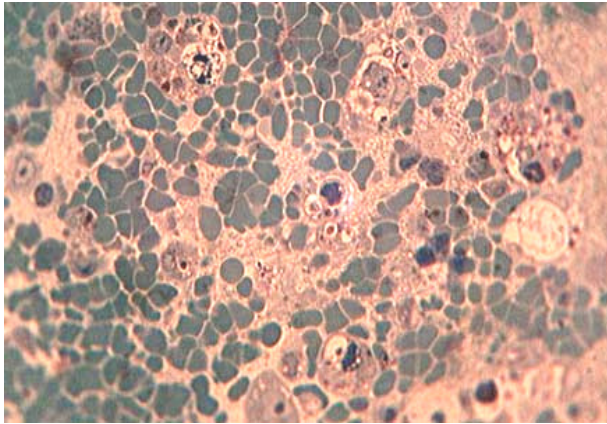
*Забарвлення толудіновим синім: Об. X 10; Ок. x 40.*

В складі лейкоцитарного інфільтрату переважали на даний термін спостереження макрофаги та нейтрофільні гранулоцити. Кількість лімфоцитів були незначною.

Звертала на себе увагу значна кількість плазмочитів в складі клітинного інфільтрату, чого не було виявлено в попередній експериментальній групі. Визначене явище обумовлено імуностимулюючою дією кетгуту, модифікованого L-аргініном, на прискорення формування ефektorних клітин імунної відповіді для знешкодження та утилізації продуктів

розпаду травмованих клітин.

Поряд з вищеописаними, вже на третю добу спостереження візуалізувались гігантські клітини сторонніх тіл, цитоплазма яких була заповнена фагоцитованим клітинним матеріалом (рис. 4).

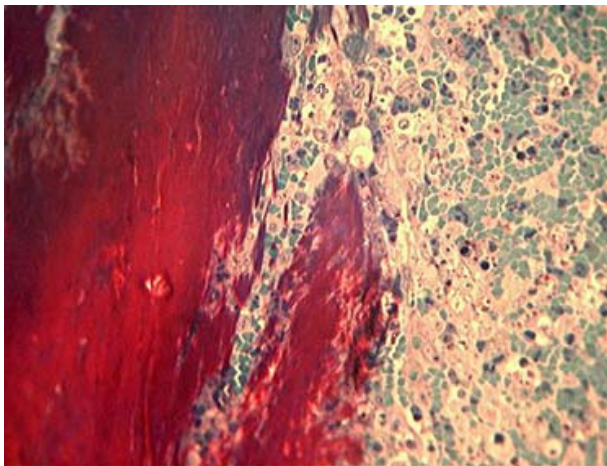


**Рис.4. Гігантські клітини сторонніх тіл в паравульнарній тканині на 3 добу спостереження після використання кетгуту із свинячої сировини, модифікованого L-аргініном, для ушивання різаної рани нирки. Напівтонкий зріз. Забарвлення толумідиновим синім: Об. X 10; Ок. x 100.**

На сьому добу після ушивання різаної рани нирки кетгутом із свинячої сировини, модифікованого L-аргініном по периферії фрагментів шовного матеріалу виявлялось його розшарування на дрібні лінійні фрагменти в тангенціальному напрямку до поздовжньої вісі нитки.

При забарвленні толумідиновим синім кетгут забарвлювався оксифільно, що свідчило про активний лізис і утилізацію шовного матеріалу клітинами лейкоцитарного інфільтрату – нейтрофільними гранулоцитами і макрофагами (рис. 5).

На 7 добу експерименту по краях ранового дефекту фібробласти збільшувались в розмірах, набували округлої форми, відростки згладжувались.



**Рис.5. Фрагментація шовного матеріалу на 7 добу спостереження після використання кетгуту із свинячої сировини, модифікованого L-аргініном, для ушивання різаної рани нирки. Напівтонкий зріз. Забарвлення толумідиновим синім: Об. X 10; Ок. x 20.**

У ранньому післяопераційному періоді зміни кількісні показники складу клітин у паравульнарній зоні

нирки при використанні різного шовного матеріалу мають односпрямований характер. Так, на третю добу після операції відмічається істотне збільшення числа нейтрофільних гранулоцитів при використанні для шва стандартного кетгуту (із баранячої черевини) з  $0.5 \pm 0.1$  у контрольній групі до  $6.8 \pm 0.3$  (у 13.6 рази,  $P < 0.001$ ), а кетгуту зі свинячої сировини, модифікованого L-аргініном, – до  $7.6 \pm 0.2$  (у 15.2 рази,  $P < 0.001$ ).

Звертає на себе увагу, що за умов використання кетгуту зі свинячої сировини, модифікованого L-аргініном, кількість нейтрофільних гранулоцитів у досліджених зразках перевищує таку при застосуванні стандартного кетгуту на 11.8% ( $P < 0.05$ ).

На третю добу після операції число макрофагів збільшується при використанні для шва стандартного кетгуту (із баранячої черевини) з  $1.0 \pm 0.2$  у контрольній групі до  $8.2 \pm 0.4$  (у 8.2 рази,  $P < 0.001$ ), а кетгуту зі свинячої сировини, модифікованого L-аргініном, – до  $11.6 \pm 1.1$  (у 11.6 рази,  $P < 0.001$ ).

Зростання кількості лімфоцитів в ділянці післяопераційного рубця, що формується, пов'язують з наявністю у кетгуті певних антигенних властивостей. Так, число лімфоцитів на 3 добу післяопераційного періоду підвищується з  $8.8 \pm 0.6$  у контрольній групі до  $22.8 \pm 2.8$  (у 2.6 рази,  $P < 0.001$ ) для стандартного кетгуту, а також кетгуту зі свинячої сировини, модифікованого L-аргініном, – до  $18.2 \pm 3.2$  (у 2.1 рази,  $P < 0.02$ ).

Кількість плазматичних клітин у цей термін збільшується з  $0.4 \pm 0.1$  у контрольній групі до  $5.2 \pm 0.1$  (у 13.0 разів,  $P < 0.001$ ), кетгуту, модифікованого L-аргініном, – до  $5.9 \pm 0.8$  (у 14.8 рази,  $P < 0.001$ ). Відомо, що сенсibiлізація супроводжується істотним зростанням плазматичних клітин.

Особливий інтерес мають дані про кількість фібробластів у динаміці ранового запалення в операційному локусі. Так, на 3 добу післяопераційного періоду кількість фібробластів зменшується при застосуванні стандартного кетгуту з  $26.8 \pm 2.2$  у контрольній групі до  $12.8 \pm 3.4$  (на 52.2%,  $P < 0.01$ ), що є характерним для ранніх стадій запального процесу [13,14].

На сьому добу післяопераційного періоду число нейтрофільних гранулоцитів залишається істотно підвищеним при використанні для шва стандартного кетгуту (із баранячої черевини) до  $2.5 \pm 0.2$  (у 5 разів,  $P < 0.001$ ), а при застосуванні кетгуту зі свинячої сировини, модифікованого L-аргініном, – до  $1.1 \pm 0.1$  (у 2.2 рази,  $P < 0.01$ ).

При цьому, за умов використання кетгуту зі свинячої сировини, модифікованого L-аргініном, кількість нейтрофільних гранулоцитів у досліджених зразках істотно поступається результату серії при застосуванні стандартного кетгуту (на 56.0%,  $P < 0.001$ ). Тобто, нейтрофільна реакція за умов ранового запалення при застосуванні нитки, модифікованої L-аргініном, обмежена чітким часовим проміжком, що важливо для попередження генералізації запального процесу та його небажаних місцевих і системних проявів.

У цей же час, кількість макрофагів залишається збільшеною при використанні для шва стандартного кетгуту (із баранячої черевини) до  $8.4 \pm 0.2$  (у 8.4 рази,  $P < 0.001$ ), а також кетгуту зі свинячої сировини, модифікованого L-аргініном, – до  $7.4 \pm 0.8$  (у 7.4 рази,  $P < 0.001$ ).

Кількість лімфоцитів на сьому добу післяопераційного періоду залишається підвищеною



при використанні для шва кетгуту, модифікованого L-аргініном, – до  $13.6 \pm 2.0$  (54.5%,  $P < 0.05$ ).

Число плазматичних клітин у цей термін при використанні для шва кетгуту з баранячої черевини продовжує перевищувати контроль та збільшується до  $6.4 \pm 0.4$  (у 16 разів,  $P < 0.001$ ), кількість плазматичних клітин при використанні кетгуту зі свинячої сировини, модифікованого L-аргініном, складає  $3.4 \pm 0.8$ , тобто у 8.5 рази ( $P < 0.01$ ) перевищує результат контрольної групи. Це вказує на менші сенсibiliзуючі властивості нитки, модифікованої L-аргініном.

На сьому добу кількість фібробластів у зразках різних серій дослідів істотно відрізняється. Так, залишається достовірно зниженим число фібробластів при застосуванні кетгуту з баранячої сировини, яке складає  $15.8 \pm 4.0$  та на 41.0% ( $P < 0.05$ ) поступається величині контрольної групи.

При використанні нитки, модифікованої L-аргініном, число фібробластів складає  $48.2 \pm 2.0$ , що на 79.9% ( $P < 0.001$ ) перевищує величину контрольної групи та відповідно у 3.1 рази ( $P < 0.001$ ) та на 69.7% ( $P < 0.01$ ) перевищує результати серій, у яких застосовували кетгут з баранячої сировини. Це свідчить про здатність шовного матеріалу, модифікованого L-аргініном, прискорювати перехід ранового запалення на фібробластичну стадію.

### Висновки

Встановлено, що структурні зміни після ушивання різаної рани нирки різними шовними матеріалами, що розсмоктуються, мають загальні закономірності і мають чіткий стадійний характер. Вищезначене проявляється на третю добу запальною реакцією у вигляді крововиливу, просочення фібрином і лейкоцитарної інфільтрації паравульнарної зони у всіх вивчених експериментальних групах. Однак клітинний склад інфільтрату, оптичні властивості фібринового згустку, стан шовного матеріалу мають більш позитивний прогностичний характер при використанні кетгуту, модифікованого L-аргініном. В ранні терміни після оперативного втручання кетгут, модифікований L-аргініном, стимулює активність макрофагів, що проявляється прискоренням руйнування шовного матеріалу і його утилізації.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується вивчення морфо-функціональних змін регенерату оперованої нирки в пізні строки після експериментальної нефротомії.

### Література

1. Адамян А.А. Современные перевязочные средства и шовные материалы: итоги и опыт создания и клинического применения / А.А. Адамян // Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов : III Международная конференция : Мат. Конф. – М., 1998. – С. 20-22.
2. Костенко В. А. Новые подходы к разработке и применению шовных материалов в абдоминальной хирургии / В.А. Костенко, А.В. Лигоненко, Н.Н. Гвоздик [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стомат. академії. – 2008. – Т.8, № 1-2. – С. 97-99.
3. Костенко В.А. Хирургический шовный материал будущего: конструктивные взаимоотношения нити и паравульнарных тканей / В.А. Костенко, Н.С. Скрипников, А.В. Лищенко [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2006. – Т.6, №1-2. – С. 259-261.
4. Скрипников Н.С. Методологические подходы к разработке новых хирургических рассасывающихся шовных материалов / Н.С. Скрипников, Е.Н. Пронина, А.С. Ставничий, [и др.] // Вісн. пробл. біології і медицини. – 2005. – Вип. 2. – С. 7-10.
5. Бабанин А.А. Новая рассасывающаяся хирургическая нить "Биофил" / А.А. Бабанин, А.Ш. Коротко, Р.Х. Гумеров // Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов : Мат. II Международ. конф. – М., 1995. – С. 305-306.
6. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты / Е.Б. Бурлакова // Рос. хим. журн. – 2007. – Т.51, №1. – С. 3-12.
7. Лигоненко О.В. Влияние хирургических ниток, модифицированных етоном, на морфометрические показатели в паравульнарных тканях оперованной тощей кишки собак / О.В. Лигоненко, Л.В. Гірін, В.О. Костенко // Хірургія України. – 2003. – №1. – С. 66-69.
8. Скрипников М.С. Влияние разных рассасывающихся шовных материалов на вміст макроергічних сполук в оперованих нирках собак / М.С. Скрипников, В.О. Костенко, О.М. Проніна // Одеський мед. журн. – 2000. – № 1. – С. 18-19.
9. Марков Х.М. L-аргинин - оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. – №6. – С. 87-95.
10. Общие этические принципы работы с экспериментальными животными при проведении медицинских и биологических исследований / Национальный конгресс з биоетики (Київ 17-20 вересня 2001 р.) // Ж. АМН України. – 2001. – Т. 7, №4. – С. 814-816.
11. Этические вопросы использования животных в учебной работе и научных исследованиях / Тез. докл. Белорусско-британского симпозиума (16-18 окт., Минск, 1997) / Под ред. С.Д.Денисова. – Минск, 1998. – 140 с.
12. Use of animals in research : [secretary general E. Banda] // European Science Foundation Policy briefing. – 2000. – № 9. – P. 1–6.
13. Воспаление : [руководство для врачей] / под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова. – М. : Медицина, 1995. – 640 с.
14. Eming S.A. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms // S.A. Eming, T. Krieg, J.M. Davidson // J. Invest. Dermatol. – 2007. – V.127, №3. – P. 514-525.

### Реферат

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И MORFOMETRICHESKAYA KAKTERISTKA IZMENENIY V TKANYH POCHKI V RANNIE SROKI POSLE EKSPERIMENTALNOY NEFROTOMII PRI ISPOLZOVANII STANDARTNOGO KETGUTA I KETGUTA, MODIFIITSIROVANNOGO L -ARGININOM

Гончар С.В., Пронина Е.Н.

Ключевые слова: структурно-функциональная характеристика, морфометрия, почка, нефротомия, кетгут стандартный, кетгут, модифицированный L -аргинином.

В работе представлена динамика структурно-функциональных изменений в тканях почки в ранние сроки после нефротомии при использовании стандартного кетгута в сравнении с кетгутом, модифицированным L –аргинином, и проведен морфометрический анализ их показателей.

Эксперимент был проведен на 36 беспородных, половозрелых собаках обоего пола весом 7 - 12 кг. Животные были распределены на три группы: контрольную и экспериментальные (с использованием стандартного кетгута и кетгута, модифицированного L-аргинином). Морфофункциональное состояние тканей изучалось с помощью комплекса морфологических, гистологических, гистохимических и морфометрических методов. Данные обрабатывались статистическим методом. Установлено, что структурные изменения почки при использовании различных рассасывающихся шовных материалов имеют общие закономерности и четкий стадийный характер. Это проявляется

тся на третьи сутки воспалительной реакцией в виде кровоизлияния, пропитки фибрином и лейкоцитарной инфильтрацией паравульнарной зоны во всех изученных экспериментальных группах. Однако клеточный состав инфильтрата, оптические свойства фибринового сгустка, состояние шовного материала имеют более позитивный прогностический характер при использовании кетгута, модифицированного L-аргинином. В ранние сроки после оперативного вмешательства кетгут, модифицированный L-аргинином, стимулирует активность макрофагов, что проявляется ускорением разрушения шовного материала и его утилизации.

### Summary

STRUCTURAL, FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHANGES IN KIDNEY TISSUES IN EARLY PERIOD AFTER EXPERIMENTAL NEPHROTOMY AND APPLICATION OF STANDARD CATGUT AND L-ARGININE MODIFIED CATGUT

Gonchar S.V., Pronina Ye.N.

Key words: structural and functional characteristics, morphometry, kidney, nephrotomy, standard catgut, catgut L-arginine modified catgut.

The paper presents the dynamics of structural and functional changes in renal tissues early after nephrotomy using standard catgut versus L-arginine modified catgut, and morphometric analysis of their indices. The experiment was carried out on 36 mongrel adult dogs of either sex weighing 7-12 kg. Animals were divided into three groups: control and experimental (application of standard catgut and L-arginine modified catgut). Morphological and functional state of renal tissues was studied by morphological, histological, histochemical and morphometric methods. The data were processed by statistical methods. It has been found out the structural changes in kidneys under the application of different absorbable sutures have common patterns and clear step-wise character. This becomes apparent on the third day of the inflammatory response by hemorrhage, fibrin and leukocyte infiltration of paravulnar zone in all experimental groups. However, the infiltrate cellular composition, the optical properties of fibrin clot, the condition of suture material are of more positive predictive nature under the application of L-arginine modified catgut. In the early period after surgery L-arginine modified catgut stimulates the activity of macrophages, which is manifested by accelerated destruction of suture material and its utilization.

УДК 615.322:615.214.24:612.821.2:616.89-008.454:574.23

*Данилов С.А., Штриголь С.Ю., Дмитрієвський Д.І., Комісаренко А.М.*

### **СЕДАТИВНА ДІЯ ТА ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ СОБАЧОЇ КРОПИВИ НА ТРИВОЖНІСТЬ, ПАМ'ЯТЬ, ДЕПРЕСИВНУ ПОВЕДІНКУ Й ФІЗИЧНУ ВИТРИВАЛІСТЬ**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

*Оригінальна лікарська форма собачої кропивы (суха настойка, що позбавлена етилового спирту) порівняно з офіційною настоякою чинить в експерименті на мишах виразнішу та вибіркову седативну дію, в субседативній дозі виявляє елементи анксиолітичної дії, покращує пам'ять та фізичну витривалість. Офіційна настойка децю погіршує пам'ять і фізичну витривалість. На депресивну поведінку тварин обидва препарати не впливають. Результати свідчать про переваги сухої настойки.*

**Ключові слова:** собача кропива, тривожність, пам'ять, депресивна поведінка, фізична витривалість

*Публікується відповідно до плану НДР НФаУ „Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин та лікарських засобів синтетичного і рослинного походження та їх застосування в медичній практиці” (номер держреєстрації 0103U000478)*

### **Вступ**

Седативні препарати, особливо рослинні, широко застосовуються при неврозах, неврозоподібних розладах і в здорових людей для зменшення нервової напруженості, дратівливості. Крім заспокійливої дії, вони здатні впливати на різні функції центральної нервової системи. Настойка собачої кропивы (НСК) – один із найрозповсюдженіших седативних засобів. Але, як і всі спиртотмісні препарати, вона має обмеження до використання: у дітей, вагітних і жінок, що годують; у водіїв та інших осіб, кому протипоказана пригнічувальна дія етанолу на ЦНС; в осіб, що відвикають від алкогольної залежності тощо [2-4, 8].

Нами запропоновано технологію отримання так званої «сухої настойки» собачої кропивы (НСК) шляхом заміщення рідкого екстрагенту (етанолу) на суху допоміжну речовину (сахароза, маніт, сорбіт, глюкоза, фруктоза, лактоза та інші моно-, дицукри або декстрини). НСК – зеленувато-жовтий порошок із характерним запахом. За наявності іридоїдів і вмістом

флавоноїдів НСК не поступається офіційній НСК.

Мета даної роботи – з'ясувати седативну дію обох препаратів собачої кропивы та їх можливі супутні психотропні ефекти: вплив на тривожність, пам'ять, депресивність, а також фізичну витривалість інтактних тварин.

### **Матеріали і методи**

Дослідження виконано в осінньо-зимовий період на білих мишах самцях масою 20-25 г, яких утримували в стандартних умовах виварію, тривалість світлового дня 10 год. НСК (допоміжна речовина сахароза) розчиняли у воді. Препаратом порівняння слугувала НСК виробництва ВАТ „Фітофарм” (серія 81109). Препарати вводили у шлунок у дозах 1; 2,5 і 5 г/кг протягом 7-10 діб, востаннє за 40-60 хв. до тестування.

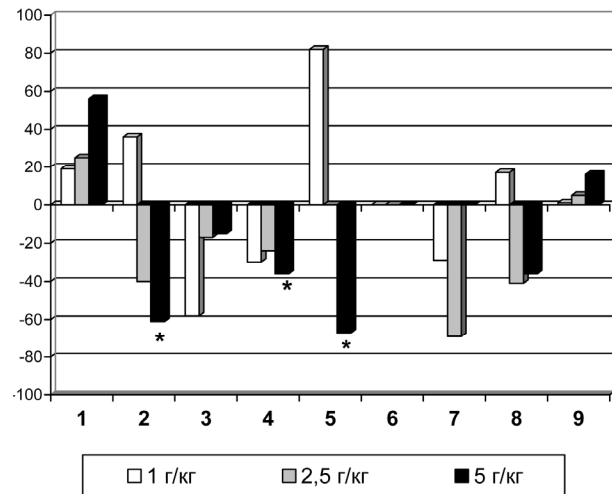
Седативну дію досліджували за тестом „відкритого поля” [6], рівень тривожності – за поведінкою в хрестоподібному піднесеному лабіринті [7]. Стан пам'яті визначали за методом умовної реакції пасив-

ного уникнення (УРПУ) з використанням електроβολового подразнення без амнезуючого впливу, збереженість пам'ятного сліду перевіряли через 24 год. Якщо миша не входила до темного відсіку протягом 3 хв., вважали, що вона досягла критерію навчентості [7]. Депресивну поведінку вивчали за іммобілізаційним тестом підвішування мишей за хвіст [12], фізичну витривалість – за тестом плавання у воді кімнатної температури з навантаженням 10% від маси тіла на корені хвоста до виснаження (неможливості спливати на поверхню протягом 10 с) [5]. Контрольні досліди до кожної серії виконували синхронно з визначенням ефектів фітопрепаратів.

Для статистичної обробки результатів використовували критерій t Ст'юдента при нормальному розподілі або непараметричний критерій Вілкоксона за його відсутності. Дані, облік яких проводився в альтернативній формі, обробляли за кутовим перетворенням Фішера.

## Результати та їх обговорення

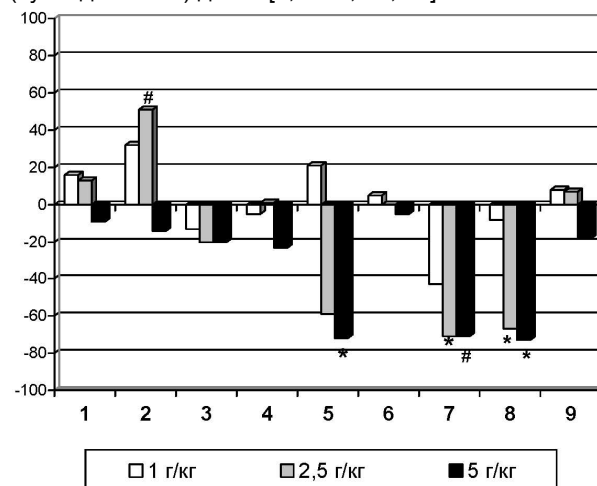
Як свідчить рис.1, НСК у „відкритому полі” виявляла дозозалежну тенденцію до збільшення локомоторної активності, що означає зростання емоційно-стресової реакції та, можливо, пов'язано з пригніченням гальмівних механізмів етиловим спиртом. Мало місце несприятливе статистично значуще погіршення показників орієнтовно-дослідницької поведінки (кількості вертикальних стійок, обстежених отворів або їх суми), а редукцію вегетативного компоненту емоційного стресу (кількості дефекацій), що є важливим маркером седативної дії, НСК забезпечувала тільки у досить високій дозі 5 г/кг. Пригнічення активності грімінгу – інший інформативний маркер седативної дії – було нестійким і в жодній дозі не сягало статистично значущого рівня.



**Рисунок 1.** Дозозалежний вплив настійки собачої кропиви на показники тесту «відкрите поле» в мишей. Умовні позначення: 1 – кількість перетнутих квадратів, 2 – кількість вертикальних стійок, 3 – кількість обстежених отворів, 4 – сума показників орієнтовно-дослідницької активності, 5 – кількість дефекацій, 6 – кількість уринаній, 7 – кількість актів грімінгу, 8 – сума показників емоційних реакцій, 9 – сума всіх активностей. По осі ординат – % змін відносно показника контрольних (інтактних) тварин. Кількість тварин у групах – n=7; \* – статистично значущі відмінності з контролем (p<0,05).

Із рис.2 видно, що, на відміну від НСК, під впливом СНСК локомоторна активність мишей у „відкритому полі” майже не змінювалася, орієнтовно-дослідницька активність не погіршувалася (порівняно з ефектом НСК кількість вертикальних стійок на тлі дози СНСК 2,5 г/кг достовірно зростала). Доза 1 г/кг не чинила седативного впливу, а дози 2,5 і 5 г/кг вибірково пригнічували саме показники емоційних реакцій, виявляючи чітку тенденцію до зменшення кількості дефекацій і вірогідно зменшуючи кількість актів грімінгу та суму показників емоційності. Різниця між ефектами доз 2,5 і 5 г/кг відсутня. Отже, для подальших поглиблених досліджень обрано умовно ефективну седативну дозу 2,5 г/кг.

Для тестування тривожності тварин у хрестоподібному піднесеному лабіринті взято також субседативну дозу 1 г/кг. Ані НСК, ані СНСК суттєво не вплинули на рівень тривожності: головні критерії анксиолітичної дії (збільшення часу перебування в освітлених рукавах і латентного періоду входу до затемнених рукавів) були відсутні (табл.1). Але ефекти НСК в дозі 2,5 г/кг і СНСК в дозі 1 г/кг можна розцінити як тенденцію до зменшення тривожності. Про це свідчить статистично значуще зростання кількості мишей, що відразу після розташування на центральній площадці прямували до освітленого рукава. Отже, СНСК у седативній дозі 2,5 г/кг позбавлена анксиолітичної дії, але її елементи спостерігаються в меншій дозі 1 г/кг. На користь останнього свідчить і статистично значуще зростання кількості відвідувань освітлених рукавів лабіринту порівняно з показником на тлі НСК. Ці результати збігаються з даними літератури про те, що за наявності транквілізуючого ефекту седативних фітопрепаратів він звичайно спостерігається в низьких (субседативних) дозах [1, 9-11, 13, 14].



**Рисунок 2.** Дозозалежний вплив сухої настійки собачої кропиви на показники тесту «відкрите поле» в мишей. Умовні позначення показників як на рис.1. Кількість тварин у групах – n=7; \* – статистично значущі відмінності з контролем, # – з показником тварин, що отримували офіційну настійку (p<0,05).

Таблиця 1

Вплив препаратів собачої кропиви на показники тривожності мишей у тесті хрестоподібного піднесеного лабіринту

Показники (за 5 хв.)	1 г/кг			2,5 г/кг		
	Інтактний контроль (n=8)	Офіційна на- стойка (n=6)	„Суша настой- ка” (n=8)	Інтактний контроль (n=26)	Офіційна на- стойка (n=27)	„Суша настойка” (n=27)
Латентний період входу до темного рукава, с	99,0±35,7	92,5±45,0	59,3±12,5	15,2±4,94	29,1±6,82	15,4±3,68
Час перебування, с – в освітлених рукавах – в темних рукавах	41,5±15,7 160±30,0	22,5±10,0 185±44,3	45,0±18,9 196±19,2	44,5±5,65 241±6,99	50,1±9,61 221±11,9	43,8±7,41 241±7,97
Відвідувань – освітлених рукавів – темних рукавів – центральної площадки	4,3±0,7 4,9±1,2 8,0±1,7	2,3±0,8 1,8±0,6 3,7±1,4	4,4±0,7 <sup>#</sup> 4,1±0,8 <sup>#</sup> 7,1±1,3	4,04±0,56 6,88±0,82 9,85±1,19	4,30±0,62 6,85±0,95 10,3±1,42	4,00±0,60 5,93±1,00 8,96±1,31
Число мишей, що відразу відвідали: – освітлений рукав – темний рукав	6 (75,0%) 2 (25,0%)	5 (83,3%) 1 (16,7%)	8 (100%) <sup>*</sup> 0 (0%) <sup>*</sup>	9 (34,6%) 17 (65,4%)	19 (70,4%) <sup>*</sup> 8 (29,6%) <sup>*</sup>	12 (44,4%) 13 (55,6%)
Вегетативні реакції: болуси уринації – сума	1,5±0,33 0,25±0,16 1,75±0,31	0,67±0,33 0,33±0,21 1,00±0,37	0,75±0,25 0,75±0,25 1,50±0,42	0,81±0,21 0,28±0,11 1,08±0,22	1,04±0,22 0,30±0,09 1,33±0,23	0,89±0,22 0,26±0,10 1,15±0,23

Примітки: \* – статистично значущі відмінності з інтактним контролем ( $p < 0,05$ ).<sup>#</sup> – статистично значущі відмінності з показником тварин, які одержували офіційну настойку ( $p < 0,05$ ).

Фітопрепарати неоднаково вплинули на пам'ять (табл.2). У вихідному стані всі тварини кожної групи однаково швидко залишали освітлений стартовий майданчик приладу та за кілька секунд входили до темної камери, де зазнавали електробольового подразнення. Жодного випадку вагань щодо входу не спостерігалось. Через 24 год. після вироблення УРПУ латентний період входу в контрольній групі зріс у 14,2 раза, причому кожна миша мала в середньому 0,98±0,28 незавершених спроб входу, а 2 тварини з 7 (28,6%) досягли критерію навченості, тобто формувалася гарний пам'ятний слід. Під впливом НСК латент-

ний період через 24 год. збільшився тільки в 6,5 рази, кількість незавершених спроб увійти до небезпечної камери становила 0,29±0,13, тобто достовірно менше, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ), і жодна миша не досягла критерію навченості. Таким чином, НСК погіршує пам'ять. На відміну від неї на тлі СНСК латентний період збільшувався в 23,9 раза, кожна тварина здійснювала в середньому 2 незавершені спроби входу до темної камери, що в 7 разів більше, ніж у групі НСК ( $p < 0,01$ ), а 5 мишей із 8 (62,5%) досягли критерію навченості. Отже, СНСК не погіршує пам'ять і навіть демонструє тенденцію до її покращання порівняно з контролем.

Таблиця 2

Вплив препаратів собачої кропиви на пам'ять за тестом УРПУ в мишей

Показник	Контроль (n=7)	Настойка собачої кропиви, 2,5 г/кг (n=7)	«Суша настойка» собачої кропиви, 2,5 г/кг (n=8)
Латентний час входу до темної камери (с): – вихідний – через 24 год.	5,71±1,40 80,9±23,2 <sup>^</sup>	4,86±1,39 31,6±19,3 <sup>^</sup>	5,00±1,24 119,5±20,6 <sup>#</sup>
Кількість незавершених спроб входу до темної камери: – вихідна – через 24 год.	0 0,98±0,28	0 0,29±0,13 <sup>*</sup>	0 2,00±0,48 <sup>#</sup>
Кількість тварин, що досягли критерію навченості	2 (28,6%)	0 (0%) <sup>*</sup>	5 (62,5%) <sup>#</sup>

Примітки: 1. <sup>^</sup> – статистично значущі відмінності з вихідним станом тієї ж групи за парним критерієм Вілкоксона ( $p < 0,05$ ).2. <sup>\*</sup> – статистично значущі відмінності з показником контрольної групи ( $p < 0,05$ ).3. <sup>#</sup> – статистично значущі відмінності з показником тварин, що отримували настойку собачої кропиви ( $p < 0,05$ ).

Обидва препарати собачої кропиви суттєво не впливали на депресивну поведінку мишей у тесті іммобілізації. Маркер депресивності – час нерухомого зависання іммобілізованих тварин при підвішуванні за хвіст – на тлі НСК або СНСК майже не змінився (табл.3). Хоча під впливом СНСК він у двох повторних серіях дослідів виявив стійку тенденцію до зменшення в середньому на 9,1% відносно контролю, що могло б свідчити про антидепресивну дію, ці відмінності не сягають статистично значущого рівня.

Таблиця 3

Вплив препаратів собачої кропиви на депресивну поведінку мишей в іммобілізаційному тесті

Група	Час іммобілізації за 6 хв., с	Зміни відносно контролю, %
Інтактний контроль (n=18)	92,7±11,1	–
Офіційна настойка, 2,5 г/кг (n=15)	98,8±11,6	+6,6%
„Суша настойка”, 2,5 г/кг (n=19)	84,3±10,8	–9,1%



Час примусового плавання з навантаженням у тварин, що отримували НСК, у двох повторних серіях дослідів мав тенденцію до зменшення на третину відносно контролю (табл.4). СНСК, навпаки, виявила тенденцію до збільшення цього показника, тобто до зростання фізичної витривалості.

**Таблиця 4**  
*Вплив препаратів собачої кропиви на фізичну витривалість мишей у тесті плавання з навантаженням*

Група	Час плавання до виснаження, хв.	Зміни відносно контролю, %
Інтактний контроль (n=20)	4,34±0,76	—
Офіцинальна настойка, 2,5 г/кг (n=12)	3,01±0,68	-30,6%
„Суша настойка“, 2,5 г/кг (n=13)	5,03±1,98	+15,9%

Таким чином, досліджувані препарати собачої кропиви мають відмінності за впливом на вищу нервову діяльність і фізичну витривалість. НСК чинить невибірково седативну дію (із пригніченням орієнтовно-дослідницьких реакцій) у досить високій дозі (5 г/кг), виявляє тенденцію до протитривожної дії у дозі 2,5 г/кг, але погіршує пам'ять і здатна зменшувати фізичну витривалість, що, очевидно, пов'язано з наявністю етилового спирту в препараті. На депресивну поведінку НСК не впливає. СНСК чинить більш вибірково седативний ефект у дозі 2,5 г/кг, виявляє тенденцію до анксиолітичної дії в субседативній дозі 1 г/кг, позбавлена депресогенних або антидепресивних, амнезуючих властивостей (навіть покращує пам'ять), не погіршує фізичну витривалість. Результати свідчать про переваги СНСК перед НСК.

## Висновок

Оригінальна лікарська форма собачої кропиви – суха настойка, що її отримано шляхом заміщення етилового спирту на суху допоміжну речовину, вигідно відрізняється від офіцинальної настойки даної рослини за вибірковою седативною дією без порушення орієнтовно-дослідницької поведінки, елементами анксиолітичної дії в меншій дозі та позитивним впливом на пам'ять і фізичну витривалість.

## Реферат

**СЕДАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ И ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПУСТЫРНИКА НА ТРЕВОЖНОСТЬ, ПАМЯТЬ, ДЕПРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ФИЗИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ**

Данилов С.А., Штрыгол С.Ю., Дмитриевский Д.И., Комиссаренко А.Н.

Ключевые слова: пустырник, тревожность, память, депрессивное поведение, физическая выносливость

Оригинальная лекарственная форма пустырника (сухая настойка, лишенная спирта) в сравнении с официальной настойкой оказывает в эксперименте на мышах более выраженное и избирательное седативное действие, в субседативной дозе проявляет элементы анксиолитического действия, улучшает память и физическую выносливость. Официальная настойка пустырника несколько ухудшает память и физическую выносливость. На депрессивное поведение животных оба препарата не влияют. Результаты свидетельствуют о преимуществах сухой настойки.

## Summary

**SEDATIVE ACTION AND EFFECT OF motherwort MEDICINES ON ANXIETY, memory, depressive BEHAVIOR AND exercise tolerance**

Danilov S.A, Shtrygol S.Yu., Dmitrievsky D.I., Komissarenko A.N.

**Key words:** motherwort, anxiety, memory, depressive behavior, exercise tolerance.

The original medicinal form of motherwort (alcohol-free «dry tincture») produces more pronounced and selective sedative effect on mice in comparison with conventional tincture. In subsedative dose «dry tincture» shows the elements of anxiolytic action, improves memory and exercise tolerance. The conventional tincture of motherwort rather diminishes memory and exercise tolerance. No effect is produced by both drugs on depressive behavior of animals. The results confirm the advantages of «dry tincture».

## Література

1. Куркин В.А. Анксиолитическая активность некоторых фитопрепаратов и фенилпропаноидов / В.А. Куркин, А.В. Дубищев, В.Н. Ежков, И.Н. Титова // Растительные ресурсы. – 2007. – Т.43, №3. – С. 130–139.
2. Гудзенко О.П. Актуальні аспекти ринку дитячих лікарських форм в Україні / О.П. Гудзенко, О.Д. Нем'ятих // Фармацевтичний журнал. – 2008. – №6. – С.26–31.
3. Дмитриевский Д.И. Разработка лекарственных препаратов для педиатрии: реалии та перспективы / Д.И. Дмитриевский, О.Д. Нем'ятих // Фармаком. – 2008. – №3. – С.41–46.
4. Довідник лікарських засобів / За ред. В.Т.Чумака. – К. : МОРИОН, 2007. – Т.ІІ. – С.405–407.
5. Экспериментальное вивчення нових адаптогенних засобів: методичні рекомендації / [Л.В. Яковлева, О.Я. Міщенко, Ю.Б. Лар'яновська та ін.]. – К., 2009. – 37 с.
6. Комиссаров И.В. Экспериментальное (доклиническое) вивчення фармакологічних речовин, що пропонуються як транквілізатори та нейролептики // Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / І.В.Комиссаров, В.Н.Тихонов [За ред. О.В.Стефанова]. – К. : Авіцена, 2001. – С.349–354.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М. : ИИА «Ремедиум», 2000. – 398 с.
8. Фармацевтическая опека: атлас / [И.А.Зупанец, В.П.Черных, В.Ф.Москаленко и др.]; Под ред. И.А.Зупанца, В.П.Черных. – К. : Фармацевт Практик, 2004. – 166 с.
9. Макаров В.Г. Экспериментальное и клиническое изучение влияния препарата иридол на центральную нервную систему / В.Г. Макаров, А.Е. Александрова, А.Н. Шиков [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т.69, № 3. – С. 23–25.
10. Deng J. Anxiolytic and sedative activities of Passiflora edulis f. flavicarpa / J. Deng, Y. Zhou, M. Bai [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 2010. – V.128, №1. – P.148–153.
11. Leung W.C. Anxiolytic-like action of orally administered dl-tetrahydropalmatine in elevated plus-maze / W.C. Leung, H. Zheng, M. Huen [et al.] // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2003. – V. 27, №5. – P. 775–779.
12. Porsolt R. D. Behavioural models of depression / R. D. Porsolt, A. Lenegre, J. M. Elliot [et al.] // Experimental Approaches to anxiety and depression. – Chichester N. Y. - 1992. – P. 73–85.
13. Okuyama E. Pharmacologically active components of a Peruvian medicinal plant, huanarpo (Jatropha ciliata) / E. Okuyama, Y. Okamoto, M. Yamazaki, M. Satake // Chem. Pharm. Bul. (Tokyo). 1996. – V. 44, № 2. – P. 333–336.
14. Tsang S. Y. Development of effective therapeutics targeting the GABAA receptor: naturally occurring alternatives / S. Y. Tsang, H. Xue // Current Pharmaceutical Design. – 2004. – V 10. – P. 1035–1044.



УДК. 612.68

*Евстафьева Е.В., Залата О.А., Зинченко С.А., Тымченко С.Л.*

## **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВИРТУАЛЬНЫХ РАБОТ (КОМПЬЮТЕРНЫЕ РАБОТЫ) В ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЯХ ПО КУРСУ НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ В КГМУ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО**

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

*С помощью анкетирования среди преподавателей и студентов подведены первые итоги по применению в курсе нормальной физиологии в КГМУ имени С.И. Георгиевского виртуальных лабораторных работ, заменивших использование животных в острых экспериментах. Применение виртуальных лабораторных экспериментов дает возможность смоделировать, выполнить эксперимент, сразу оценить его результаты и не нарушает этические нормы обращения с животными.*

**Ключевые слова:** нормальная физиология, лабораторные животные, виртуальные работы.

*Работа выполнена в рамках договора кафедры нормальной физиологии ГУ «КГМУ имени С.И. Георгиевского» с Doctors Against Animal Experiments Germany (DAAE) and International Network for Education от 03.03.2010.*

**«Не убий - относится не к одному убийству человека, но к убийству всего живого. И заповедь эта была записана в сердце человека, прежде, чем она была услышана на Синае».**

**Л.Н. Толстой.**

В системе биологических наук использование лабораторных животных всегда было необходимо. В то же время многократное повторение давно известных исторических экспериментов, например Гальвани, Тюрка, Маттеучи и других, утративших свою актуальность, не отвечает этическим нормам обращения с животными и противоречит закону Украины №3447-IV «Про защиту животных от жестокого обращения», который был принят 21.02.2006 г. [1]. В последнее время использование животных в процессе обучения вызывает возражение как у студентов, так и со стороны общественности [2]. Потребность в использовании лабораторных животных (лягушек, мышей, крыс, кроликов) была и остается достаточно высокой. Без демонстрации на нервно-мышечном препарате - «реоскопе» не обходятся практические занятия по разделу «возбудимые ткани», а мелкие млекопитающие выступают в роли моделей во многих острых экспериментах. В среднем, при изучении курса нормальной физиологии в медицинском ВУЗе один студент использует в острых экспериментах до 10 лабораторных животных. Нельзя не согласиться с тем, что качество медицинского образования напрямую зависит от количества наглядных материалов и практических занятий, которые необходимы для получения практических навыков и освоения большого объема теоретического материала. Безусловно, физиология - экспериментальная наука и требует практического подтверждения полученных теоретических знаний о том, как функционируют клетки, ткани, органы и целые системы. Однако, в последние 15 лет в связи со сложной экономической ситуацией материальное обеспечение практических занятий по физиологии сводилось не к самостоятельной лабораторной работе каждого студента, а к демонстрации опыта для всей группы в целом. Поэтому хорошей альтернативой использования лабораторных животных для демонстрации классических экспериментальных опытов с сохранением и даже расширением возможностей преподавания в сторону визуализации ранее недоступных экспериментов и физиологических процессов является использование виртуальных лабораторных работ, программное обеспечение которых

разработано заинтересованными в этом организациями [3]. Такая альтернативная форма обучения была внедрена на кафедре нормальной физиологии ГУ «КГМУ имени С.И. Георгиевского», далее КГМУ, подведению первых итогов которой посвящена данная работа.

### **Материалы и методы**

В 2010 г. кафедра нормальной физиологии КГМУ получила грант от общества по защите прав животных «Доктора против экспериментов на животных» (DAAE, Германия), предусматривающий отказ от использования на практических занятиях по нормальной физиологии демонстрации функционирования органов и систем, их регуляции с использованием лабораторных животных в острых и хронических экспериментах. В связи с этим были переработаны имевшиеся практикумы для студентов 2 курса медицинского ВУЗа по специальностям «лечебное дело», «педиатрия», «стоматология», «фармация», которые ранее включали выполнение практических работ с использованием лабораторных животных (лягушки, мыши, крысы). Вместо них были предложены аналогичные виртуальные (компьютерные) лабораторные работы, а также введены новые компьютерные практические работы для занятий, в которых ранее они не могли быть представлены в связи со сложностью их практического осуществления в рамках времени одного учебного занятия (например, «физиология выделения»).

В настоящее время на кафедре для 25 тем практических занятий (из общего количества 44) имеется программное и инструментальное обеспечение (компьютерные презентации, учебные фильмы, ноутбук, мультимедийные проекторы, методические разработки для студентов) и используется 31 виртуальная лабораторная работа по следующим разделам физиологии: «возбудимые ткани» - 5 работ; «нервная система» - 6; «эндокринная система» - 2; «сердечно-сосудистая система» - 9; «дыхательная система» - 3; «пищеварительная система» - 3; «система выделения» - 3.

Для того, чтобы оценить эффективность применения в учебном процессе виртуальных лабораторных работ по итогам первого года применения в учебном процессе среди студентов лечебного и педиатрического факультетов, а также среди преподавателей кафедры был проведен анонимный опрос по разработанной авторами анкете-опроснике:

1. Считаете ли Вы, что изучение нормальной физиологии невозможно без использования в экспериментах лабораторных животных? Да. Нет.

2. Считаете ли Вы полезным и целесообразным использование виртуальных (компьютерных) работ для освоения теоретического материала по тем разделам, где традиционно используются острые опыты на лабораторных животных: «возбудимые ткани» - опыты Гальвани и Маттеучи; «физиология ЦНС» - опыты Тюрка и Сеченова; «физиология CCC» - демонстрация явления автоматии (опыт Станниуса)? Да. Нет.

3. Считаете ли Вы, что выполнение виртуальных лабораторных работ по физиологии расширяет возможности ее практического изучения и является достаточно познавательным и эффективным? Да. Нет.

4. Если Вы считаете, что использование в экспериментах лабораторных животных необходимо, то

Тестируемые	1 вопрос		2 вопрос		3 вопрос	
	ДА	НЕТ	ДА	НЕТ	ДА	НЕТ
Студенты лечебного факультета (115)	51,3%	48,7%	64,3%	35,7%	50,4%	49,6%
Студенты педиатрического факультета (85)	73%	27%	47%	53%	39%	61%
Все студенты (200)	60,5%	39,5%	57%	43%	45,5%	54,5%
Преподаватели (10)	30%	70%	100%	-	90%	10%

Принимая во внимание результаты опроса преподавательского состава, можно заключить, что большинство из них видят перспективу в применении виртуальных (компьютерных) лабораторных экспериментов. Таким образом можно создавать, моделировать гораздо больший спектр условий с меньшими временными затратами и демонстрировать как нормальные функции органов и систем, так и их изменение под влиянием различных лекарственных препаратов, гормонов, электрической стимуляции и других факторов. При этом практически сразу можно оценить результаты эксперимента и не нарушить этические нормы обращения с животными.

В то же время результаты опроса студентов демонстрируют неоднозначное мнение об использовании лабораторных животных в учебном процессе. Так, большинство студентов обоих факультетов (60,5%) сторонники мнения, что изучение нормальной физиологии в принципе невозможно без использования в экспериментах лабораторных животных, считая при этом полезным и целесообразным применение виртуальных (компьютерных) работ для освоения теоретического материала по тем разделам, где традиционно используются острые опыты на лабораторных животных (57%). В отношении вопроса о том, расширяют ли виртуальные лабораторные работы по физиологии возможности ее практического изучения и являются достаточно познавательными и эффективными большинство (54,5%) так не считают, в то время как 100% преподавателей с этим согласны.

Подобные ответы студентов на вопросы все-таки вызывают сомнение в отношении их продуманности и обоснованности. Они носят скорее поверхностный и умозрительный характер, поскольку студентам приходится судить о том, что, собственно говоря, объективно они оценить не могут, поскольку нет возможности сравнения. Для этого необходимо сопоставление успешности освоения дисциплины по итогам этого года и предыдущего, когда в практических работах присутствовали лабораторные работы с использованием животных, хотя в условиях год от года

какие условия, по Вашему мнению, необходимо соблюдать, чтобы не нарушить этические нормы обращения с животными и не вступить в противоречие с законом Украины №3447-IV «Про защиту животных от жестокого обращения», который был принят 21.02.2006 г.?

5. Какие виртуальные работы из пройденного курса нормальной физиологии Вы запомнили как наиболее ярко демонстрирующие нормальные функции органов, систем или их нарушение?

### Результаты и их обсуждение

В общей сложности были опрошены 200 студентов 1 и 2 медицинских факультетов и все преподаватели кафедры нормальной физиологии. Результаты анкетирования по первым 3-м вопросам студентов 2-х факультетов и преподавателей представлены в таблице.

ухудшающейся базовой подготовки вчерашних школьников и эта информация может оказаться не объективной.

Тем не менее, специальные исследования других авторов показывают, что большинство современных альтернатив способствуют обучению и получению практического опыта не хуже, а иногда даже лучше, чем вивисекция. Подобная практика использования компьютерного моделирования в преподавании давно и успешно используется во многих странах мира (Р. Дауни и Дж. Медоуз, 1995; М.Б. Кинзи, Р. Штраус и Дж. Фосс, 1993), а также в ВУЗах Украины. Так, на кафедре физиологии человека и животных факультета биологии Киевского Национального Университета под руководством профессора Макаруча Н.Ю. с 1999 года используется компьютерная модель сокращения мышцы лягушки с применением различных агентов. По результатам опроса подобного нашего студенты и преподаватели довольны новым подходом и его результатами [2].

Таким образом, в использовании виртуальных работ, безусловно, есть положительные моменты, которые, не подменяя мануальные навыки, прежде всего овладение инструментальными методами обследования человека (регистрация ЭКГ, измерение артериального давления, тест на определение групп крови и др.), позволяют усвоить основной теоретический материал по предмету нормальной физиологии. Более того, не следует забывать, что большинство лабораторных опытов на животных в курсе нормальной физиологии представляют скорее историческую ценность. Для демонстрации тех же физиологических явлений в настоящее время существуют современные технические возможности и именно с ними будущие врачи должны впервые знакомиться в курсе нормальной физиологии, чтобы на последующих курсах с помощью этих же методов не просто оценивать функционирование органов и систем, но и ставить диагноз при их нарушении. С этой точки зрения практическая часть курса нормальной физиологии должна быть максимально ориентирована на клинические

методы исследования систем организма.

В связи с этим в 2011 году кафедрой нормальной физиологии КГМУ получен еще один грант от общества по защите прав животных «DAAE» (Германия) для продолжения переработки и максимального приближения к клинической практике раздела «Физиология пищеварительной системы». Материалы будут издаваться на электронных носителях и бесплатно распространяться в Украине.

Рассуждая о целесообразности и правомерности замены экспериментов на животных виртуальными лабораторными работами, не следует забывать и о том, с чего, собственно, возникла эта проблема – с необходимости бережного отношения к животным. По образному выражению Джона Рёскина «Чтение и письмо отнюдь не составляют образование, если они

не помогают людям быть добрее ко всем тварям».

### Литература

1. Закон Украины №3447-IV «Про защиту животных от жестокого обращения». – 21.02. 2006 г.
2. Макаруч Н.Ю. Сборник докладов «Нужны ли опыты на животных в учебном процессе», InterNICHE – International Network for Humane Education, М., 2004. [www.interniche.org.ru](http://www.interniche.org.ru).
3. Поленов С.А. Регуляция процесса пищеварения: основные механизмы и их комплексное моделирование / С.А. Поленов, В.Б. Троицкая, Е.А. Вершинина // Материалы Академической школы-семинара им. А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». М., 2002. [www.gastroportal.ru](http://www.gastroportal.ru).

### Реферат

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ВІРТУАЛЬНИХ РОБІТ (КОМП'ЮТЕРНІ РОБОТИ) В ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТТЯХ З КУРСУ НОРМАЛЬНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ В КДМУ ІМЕНІ С.І. ГЕОРГІЄВСЬКОГО

Євстаф'єва О.В., Залата О.О., Зінченко С.А., Тимченко С.Л.

Ключові слова: нормальна фізіологія, лабораторні тварини, віртуальні роботи.

За допомогою анкетування серед викладачів і студентів підведені перші підсумки по застосуванню в курсі нормальної фізіології в КДМУ імені С.І. Георгієвського віртуальних лабораторних робіт, що замінили використання тварин в гострих експериментах. Застосування віртуальних лабораторних експериментів дає можливість змоделювати, виконати експеримент, одразу оцінити його результати і не порушує етичні норми відношення до тварин.

### Summary

EXPERIENCE OF APPLICATION OF VIRTUAL WORKS (COMPUTER WORKS) IN PRACTICAL CLASSES ON NORMAL PHYSIOLOGY IN CSMU

Evstaf'eva H., Zalata O., Zinchenko S., Tymchenko S.

Key words: normal physiology, laboratory animals, virtual laboratory works.

First results of questionnaires (after substitution the experiments on animals by the computer laboratory) provided to students and teachers of the normal physiology department of the CSMU were analyzed. Using the computers laboratory courses allows students to model and to conduct the experiments, estimate the results without performing on the animal and causing it any harm.

УДК: 611.814.1+616.379-08.64

Жураківська О.Я.

### МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ДУГОПОДІБНОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСА НА РАННІХ СТАДІЯХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"

Цукровий діабет є однією з пріоритетних медико-соціальних проблем як в Україні, так і в світі загалом, що зумовлено широкою поширеністю, клінічним поліморфізмом, тяжкістю ускладнень. З огляду на це, актуальним є дослідження морфо-функціональних змін дугоподібного ядра гіпоталамуса, який бере участь у регулюванні функції В- і А-клітин панкреатичних острівців підшлункової залози і виділення ними інсуліну та глюкагону. Досліджено гіпоталамус 25 білих статевозрілих щурів-самців лінії Вістар, які поділялись на 2 групи: контрольну (10 тварин) та експериментальну (15 тварин), через 1, 2, 4 тижні після моделювання цукрового діабету 1-го типу шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину з розрахунку 6 мг на 100 г маси тіла. Встановлено, що в інтактних тварин дугоподібне ядро гіпоталамуса містить світлі і темні нейросекреторні клітини з добре розвиненим білоксинтезуючим апаратом, а саме: комплекс Гольджі, гранулярну ендоплазматичну сітку і нейросекреторні гранули. Ці клітини оточені нейроглією, але подекуди безпосередньо контактують між собою. Кровообіг дугоподібного ядра здійснюється за допомогою капілярів соматичного типу, стінки яких разом з відростками гліальних клітин формують гематоенцефалічний бар'єр. При модельованому стрептозотоциновому діабеті розвивається діабетична мікроангіопатія, яка проявляється набряком і руйнуванням мембранних структур ендотеліоцитів капілярів, потовщенням та склерозом базальної мембрани, підсиленням адгезії і агрегації тромбоцитів, утворенням еритроцитарних складків. Місцями порушується гематоенцефалічний бар'єр і встановлюється безпосередній контакт капілярів та нейросекреторних клітин. Що, на нашу думку, пов'язано зі збільшенням функціональної активності останніх під впливом гіперглікемії, яка в подальшому приводить до їх виснаження.

**Ключові слова:** гіпоталамус, цукровий діабет, дугоподібне ядро.

Науково-дослідна робота виконана відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і є частиною науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини "Морфофункціональна характеристика деяких органів та функціональних систем при цукровому діабеті в постнатальному періоді онтогенезу" (номер держреєстрації 0109U001106), яка фінансується МОЗ України як фундаментальне наукове дослідження.

Біохімічні та фізіологічні дослідження гіпоталамо-гіпофізарної системи показали, що дрібноклітинні ядра медіобазального гіпоталамуса відіграють важливу роль у регуляції функції аденогіпофізу [8, 9]. За даними вчених [5, 6], нейрогормони середнього гіпоталамусу, зокрема аркуатного ядра, впливають на екзо- і ендокринну функцію підшлункової залози, зокрема, стимулюють виділення підшлункового соку з високим вмістом трипсину і амілази. Подразнення аркуатного ядра викликає виділення клітинами підшлункової залози глікогену, а електростимуляція вентромедіальних ядер призводить до виділення глюкагону [6].

На даний час цукровий діабет є однією з пріоритетних медико-соціальних проблем як в Україні, так і у світі загалом, оскільки це захворювання зумовлює високий ризик розвитку інвалідизуючих мікро- та макросудинних ускладнень і підвищену смертність населення. За статистичними даними МОЗ України станом на 01.01.2009р. в Україні офіційно зареєстровано 1 099 824 хворих на цукровий діабет (2, 4% від всього населення), із них інсулінозалежним – 172391 особа, у тому числі 7180 дітей віком до 18 років, проте реально кількість людей з недиагностованою патологією перевищує цю цифру у 3-4 рази. Тому метою нашого дослідження стало вивчення ультраструктурної організації дугоподібного ядра гіпоталамуса при стрептозотоциновому цукровому діабеті.

#### Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження послужив гіпоталамус 25 білих статевозрілих щурів-самців лінії Вістар, які були поділені на 2 групи: контрольну (10 тва-

рин) і експериментальну (15 тварин) через 1, 2, 4 тижні після моделювання експериментального цукрового діабету 1-го типу [1]. При заборі матеріалу для електронномікроскопічного дослідження дотримано загальноприйнятих правил швидкості висікання та атравматичності. Шматочки забраного матеріалу, розміром 1х1х1 мм фіксували в 2% розчині чотириокису осмію та проводили за загальною прийнятою методикою. Ультратонкі зрізи контрастували 2% розчином уранілацетату на 70° спирті і сумішшю Рейнольдса і вивчали на електронному мікроскопі ПЗМ-125 К, при прискорюючій напрузі 75 кВ, з наступним фотографуванням при збільшеннях від 6000 до 30000 разів. Напівтонкі зрізи, фарбували 1% розчином метиленової синьки і вивчали під світловим мікроскопом Leika DME та фотографували за допомогою фотоапарату Nikon Coolpix P5100.

#### Результати дослідження та їх обговорення

В інтактних тварин дугоподібне ядро містить дрібні нейрони овальної або злегка продовгуватої форми, гліальні клітини, в основному, безмілінові нервові волокна та капіляри соматичного типу. На ультраструктурному рівні виділяються два типи нейросекреторних клітин: світлі та темні, які подекуди межують між собою. Співвідношення їх у інтактних тварин складає 9:1. В центрі клітини знаходиться ядро з дифузною розсіяними гранулами хроматину та ексцентрично розміщеним електроннощільним ядерцем. Каріолема має пори та утворює незначні інвагінації. У світлих клітинах біля ядра розташований добре розвинений комплекс Гольджі, до складу якого входять диктіосоми та пухирці. Він безпосередньо бе-



ре участь в утворенні нейросекреторних гранул (НГ) шляхом конденсації секреторного матеріалу та оформлення його в елементарні програнули, що підтверджують й інші дослідники [7, 10], які довели, що синтез ліпідного компоненту нейросекрету здійснюється в комплексі Гольджі, тут же відбувається об'єднання ліпідів з білковим гормонально активним початком та білком-переносником. Вміст нейросекреторних гранул у комплексі Гольджі в інтактних тварин незначний, рідко можна побачити 1-2 програнули. Окремі НГ зустрічаються поблизу нейролеми, аксонного горбка, значна їх кількість спостерігається у аксоплазмі. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки поодинокі. На їх зовнішній поверхні знаходиться невелика кількість рибосом, більшість їх розміщена в міжцистерновій гіалоплазмі у вигляді полісом. Мітохондрії в нейросекреторних клітинах мають овальну форму. Їх оболонка складається з двох мембран, із яких внутрішня утворює помірної електроннооптичної щільності паралельно орієнтовані кристи. Дендрити нейросекреторних клітин містять світлу цитоплазму, поодинокі мітохондрії, невелику кількість трубочок; на їх верхівці розрізняють шипики. Аксоплазма нейросекреторних клітин містить невелику кількість нейрофібрил і нейротубул, мітохондрії, цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, нейросекреторні гранули.

Нейроплазма темних нейросекреторних клітин високої електронно-оптичної щільності. Значну частину її периферійної зони займає гранулярна ендоплазматична сітка, яка представлена овальними та подовгуватими цистернами, на поверхні яких прикріплена велика кількість рибосом та НГ (рис.1). Ми, як і інші дослідники [4, 10], схилиємось до думки, що темні нейросекреторні клітини є молодими і функціонально більш активними, тоді як процеси синтезу в світлих нейронах є незначними і ці клітини, очевидно, слугують для передачі інформації іншим клітинам, як звичайні нейрони. Аксони останніх в дугоподібному ядрі утворюють аксо-соматичні та аксо-дендритичні синапси, які мають типову будову.

Нейросекреторні клітини оточені клітинами глії у співвідношенні 1:10. Нами виділено 5 різних типів гліальних клітин. Половину всього об'єму дугоподібного ядра складають протоплазматичні та волокнисті астроцити. Перші містять світлу цитоплазму, крупні довгі відростки, які, галузячись, глибоко проникають між структурами нейропіля та разом з стінкою соматичних капілярів утворюють гематоенцефалічний бар'єр. Ядра таких клітин округлої форми, з дифузно розміщеними гранулами хроматину. Біля них розміщені поодинокі структурні елементи комплексу Гольджі. В цитоплазмі клітин і відростків наявні поодинокі цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, мітохондрії, невелика кількість вільних рибосом. Волокнисті астроцити містять полігональної форми ядро з маргінально розміщеним гетерохроматином. У їх цитоплазмі високої електронно-оптичної щільності, містяться гранули глікогену, цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, невеликі овальні мітохондрії та нейрофіламенти.

Олігодендроцити містять цитоплазму помірної електронно-оптичної щільності, темні округлі ядра і мітохондрії неправильної конфігурації. Від клітин відходять 1-2 відростки, інколи можна спостерігати перехід цитолемі в перший виток мієлінової оболонки. Мікрогліальні клітини в дугоподібному ядрі спостерігаються досить рідко. Цитоплазма їх високої електро-

нно-оптичної щільності, ядра темні, клітинні органели малочислені.

Гемомікроциркуляторне русло дугоподібного ядра представлене соматичними капілярами, стінка яких побудована з ендотеліальних клітин, базальної мембрани та перицитів. По всій цитоплазмі ендотеліоцитів розсіяні мікропіноцитозні пухирці. Базальна мембрана є тонкою і має три шари: зовнішній і внутрішній електроннопрозорі і середній – фібрилярний осмієфільний шар. Характерним для перицитів є наявність довгих складної форми відростків, які розміщені вздовж довгої осі капілярів. У цитоплазмі деяких із них спостерігаються фібрили, які переходять від одного відростка до іншого. Більшість відростків, проникаючи через базальну мембрану, контактують з ендотеліоцитами.

У дугоподібному ядрі є чітко виражений гематоенцефалічний бар'єр, який включає в себе ендотеліоцити, базальну мембрану та відростки гліальних клітин. Безпосереднього контакту нейросекреторних клітин з капілярами [11] ми не спостерігали.

Таким чином, у нормі в дугоподібному ядрі є два види нейросекреторних клітин: світлі і темні, які подекуди безпосередньо контактують, що підтверджується даними інших дослідників, і суперечить даним В. Г. Бабийчук, В. С. Марченко, 2005 [2], які вважають, що нейросекреторні клітини оточені з усіх боків клітинами глії і контактують тільки за допомогою синапсів. Більшість нейросекреторних клітин знаходиться в фазі нормального функціонування, а саме містять поодинокі гранули нейросекрету біля ядра, інші по аксонах мігрують до первинної сітки порталних судин середнього підвищення сірого горба.

Через тиждень від початку моделювання цукрового діабету світлі і темні нейросекреторні клітини знаходяться в фазі гіперсекреції, співвідношення їх складає 6:4. Ядра їх, збільшені в об'ємі, містять високої електроннооптичної щільності два ядерця, каріолема утворює інвагінації. Біля ядра спостерігається перебудова пластинчатого комплексу Гольджі: збільшення пухирців і вакуолей, розширення цис- і транс-цистерн, накопичення осмієфільного матеріалу з подальшим утворенням нейросекреторних гранул, які тут же накопичуються. Розширюються цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки. Аксоплазма переповнена НГ помірної електронно-оптичної щільності (рис. 1а). Вже через тиждень після моделювання стрептозотоцинового діабету зменшується електронно-оптична щільність цитоплазми окремих ендотеліоцитів капілярів. В цих клітинах та гліюцитах просвітлюється матрикс мітохондрій, частково руйнуються їх кристи, розширюються цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки.

На другому тижні експерименту у дугоподібному ядрі гіпоталамуса вищеперераховані зміни продовжують спостерігатися, проте у цитоплазмі окремих темних нейросекреторних клітин з'являються вакуолі, цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розширюються та частково руйнуються, НГ є поодинокими. У просвіті капілярів виявляються адгезія і агрегація тромбоцитів та еритроцитарні складжі. Місцями спостерігаються безпосередні контакти капілярів і нейросекреторних клітин, що, на нашу думку, пов'язано зі збільшенням функціональної активності цих клітин під впливом гіперглікемії.

Через чотири тижні від початку експерименту в

світлич нейросекреторних клітинах має місце гіпертрофія комплексу Гольджі: збільшення пухирців та вакуолей, розширення каналців, серед яких інтенсивно утворюються програнули. Структурні елементи комплексу Гольджі зустрічаються як у біляядерній зоні, так і в периферичних відділах нейроплазми (рис. 16). В останній, поряд із зростанням кількості нейросекреторних гранул спостерігаються лізосоми, середнього розміру вакуолі, мультивезикулярні тільця. Слід відмітити, що не у всіх нейронах дугоподібного ядра відмічаються такі зміни. Частина нейросекреторних клітин залишається незмінною, у інших – субмікроскопічна організація органел свідчить про незначну активацію процесів синтезу нейросекрету.

У темних нейросекреторних клітинах виявляються морфологічні ознаки активації ядер: каріолема утворює численні не глибокі складки, в каріоплазмі виявляються 1-2 ядерця. Інколи можна спостерігати клітини, ядра яких знаходяться в стані поділу. Перинуклеарний простір розширений. В нейроплазмі таких клітин чітко диференціюється комплекс Гольджі, гранулярна ендоплазматична сітка, велика кількість НГ та дрібних мітохондрій. Подібні морфологічні зміни відносяться до зворотних [4] і свідчать про підвищену функціональну діяльність нейронів, а наявні ознаки активації ядра, розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, збільшення НГ вказують на включення адаптаційно-компенсаторних механізмів у відповідь на гіперглікемію. У окремих темних нейросекреторних клітинах кількість НГ є незначною, а мембранні структури комплексу Гольджі, гранулярної ендоплазматичної сітки та мітохондрій є частково зруйнованими, з'являються вакуолі, мультивезикулярні тільця і лізосоми з неомогенним вмістом. Такі зміни є наслідком виснаження функціональної активності клітин.

Виражені зміни спостерігаються в нейропілі дугоподібного ядра. Значна частина дендритів і аксонів розширені, з світлою нейроплазмою, деструкцією нейротрубочок і нейрофіламентів, набряком мітохондрій з розширеними і зруйнованими кристами. Кількість НГ в аксонах, порівняно з попереднім терміном, менша. Деструктивні зміни аксонів приводять до ультраструктурної перебудови синапсів. Синаптична щільна звужена, постсинаптична мембрана потовщена, високої електронно-оптичної щільності. На внутрішній поверхні пресинаптичної мембрани відмічається мала кількість синаптичних міхурців або вони відсутні зовсім (рис. 1с).

У просвіті капілярів спостерігаються еритроцитарні та тромбоцитарні складки. В цитоплазмі ендотеліоцитів збільшується кількість піноцитозних пухирців і вакуолей. Люменальна поверхня плазмолем утворює різної форми випинання в просвіт капіляра з подальшим розвитком мікроклазматозу, а це ще більше погіршує кровотік. У поодиноких ендотеліоцитах відмічається каріопікноз, каріолізис, деструкція крист мітохондрій. Вважається, що ініціюючим фактором ураження ендотелію при цукровому діабеті є процес глюкозування гемоглобіну, внаслідок чого еритроцити змінюють свій поверхневий S-заряд. Це призводить до істинного капілярного стазу, складжу та аглютинації еритроцитів, а в подальшому – до мікротромбозу, який створює місцеву циркуляторну та гемічну гіпоксію, активацію перекисного окислення ліпідів з по-

шкодженням цитоплазматичних мембран ендотеліоцитів [10, 11]. Гіперглікемія сприяє підвищеному синтезу глікопротеїнів в базальній мембрані завдяки підвищенню активності глюкозилтрансферази [3], що, за даними наших досліджень, призводить до її потовщення та гіалінозу через 4 тижні розвитку цукрового діабету.

### Висновки

1. У інтактних тварин дугоподібне ядро гіпоталамуса містить темні-більш функціонально активні (молоді) і світлі – менш функціонально активні нейросекреторні клітини, які відрізняються одні від одних за цілим рядом ультраструктурних ознак. Ці клітини оточені нейроглією, але подекуди безпосередньо контактують між собою. Кровопостачання дугоподібного ядра здійснюється за допомогою капілярів соматичного типу, стінки яких разом з відростками гліальних клітин формують гематоенцефалічний бар'єр.

2. При модельованому стрептозоточинному діабеті розвивається діабетична мікроангіопатія, яка проявляється набряком та руйнуванням мембранних структур ендотеліоцитів капілярів, потовщенням та склерозом базальної мембрани, підсиленням адгезії та агрегації тромбоцитів, утворенням еритроцитарних складжів. Місцями порушується гематоенцефалічний бар'єр і встановлюється безпосередній контакт капілярів і нейросекреторних клітин. Що, на нашу думку, пов'язано зі збільшенням функціональної активності нейросекреторних клітин під впливом гіперглікемії, яка в подальшому приводить до їх виснаження.

### Література

1. А.с. на раціоналізаторську пропозицію. Спосіб моделювання цукрового діабету в експерименті / В.А.Левицький, О.Я.Жураківська, В.А.Міський. - № 1/2585; подано 15.01.09; визн. Пат. 12.02.09.
2. Бабийчук В. Г. Структурно-функциональное состояние гематоэнцефалического барьера гипоталамуса старых крыс при действии экстремального охлаждения / В. Г. Бабийчук, В. С. Марченко // *Світ медицини та біології*. - 2005. - № 3. - С. 91-94.
3. Боровкова О.С. Питання патогенезу діабетичних ангіопатій / О.С. Боровкова, А.Г. Іфтодій // *Буковинський медичний вісник*. - 2006. - Т. 10, № 2. - С. 132-135.
4. Булик Р.Є. Структурна організація нейросекреторних клітин супрахізматичних ядер гіпоталамуса під дією світлової стимуляції / Р.Є. Булик // *Галицький лікарський вісник*. - 2008. - №2. - С.11-13.
5. Валов С.Д. Влияние гуморальных факторов нонапептидергических центров гипоталамуса на гисто- и органотипические потенции пищеварительных желез различного генеза в условиях культивирования по Ф.М. Лазаренко / С.Д. Валов, А.А. Стадников // *Морфология*. -2005. -Т. 128, № 6. - С. 50-54.
6. Стадников А.А. Структурно-функциональная реорганизация нонапептидергических нейросекреторных ядер гипоталамуса при экспериментальном панкреатите/ А.А. Стадников, Б.А. Стадников // *Морфология*. -2005. -Т. 128, № 5. - С. 37-40.
7. Becquet D. Ultrastructural plasticity in the rat suprachiasmatic nucleus. Possible involvement in clock entrainment / D. Becquet, C. Girardet, F. Guillaumond // *Glia*. - 2008. - V. 56, № 3. - P. 294-305.
8. Ludwig Wildt. Neuroendokrine Regulation der Ovarialfunktion /Ludwig Wildt and Gerhard Leyendecker // 125 Jahre Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. - 2011. - P. 535-553.
9. Weinbauer G.F. Physiology of Testicular Function / Gerhard F Weinbauer, Craig Marc Luetjens, Manuela Simoni and Eberhard Nieschlag // *Andrology*. - 2010. - P. 11-59.

10. Shirasawa N. Intercellular communication within the rat anterior pituitary: XIV electron microscopic and immunohistochemical study on the relationship between the agranular cells and GnRH neurons in the dorsal pars tuberalis of the pituitary gland / N. Shirasawa, E. Sakuma, I. Wada [et al.] // *Anat. Rec. (Hoboken)*. – 2007. – V.290, №11. – P.1388-1398.
11. Villagra N.T. Nuclear compartmentalization and dynamics of the poly(A)-binding protein nuclear 1 (PABPN1) inclusions in supraoptic neurons under physiological and osmotic stress conditions // N.T. Villagra, R.Bengochea, J.Llorca [et al.] // *Mol. Cell. Neurosci.* – 2008. – V.37, №3. – P.622-633.

### Реферат

#### МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДУГООБРАЗНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА НА РАННИХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Жураковская О.Я.

Ключевые слова: гипоталамус, сахарный диабет, дугообразное ядро.

Сахарный диабет является одной из приоритетных медико-социальных проблем как в Украине, так и в мире в целом, что обусловлено широкой распространенностью, клиническим полиморфизмом, тяжестью осложнений. Учитывая это, актуальным является исследование морфофункциональных изменений дугообразного ядра гипоталамуса, участвующего в регуляции функции В- и А-клеток панкреатических островков поджелудочной железы и выделение ими инсулина и глюкагона. Исследованы гипоталамус 25 белых половозрелых крыс-самцов линии Вистар, которые разделялись на 2 группы: контрольную (10 животных) и экспериментальную (15 животных) через 1, 2, 4 недели после моделирования сахарного диабета 1-го типа путем внутрибрюшинного введения стрептозотоцина из расчета 6 мг на 100 г массы тела. Установлено, что в интактных животных дугообразное ядро гипоталамуса содержит светлые и темные нейросекреторные клетки с хорошо развитым белоксинтезирующим аппаратом, а именно: комплекс Гольджи, гранулярную эндоплазматическую сеть и нейросекреторные гранулы. Эти клетки покрыты нейроглией, но кое-где непосредственно контактируют между собой. Кровоснабжение дугообразного ядра осуществляется с помощью капилляров соматического типа, стенки которых вместе с отростками глиальных клеток формируют гематоэнцефалический барьер. При моделируемом стрептозототином диабете развивается диабетическая микроангиопатия, которая проявляется отеком и разрушением мембранных структур эндотелиоцитов капилляров, утолщением и склерозом базальной мембраны, усилением адгезии и агрегации тромбоцитов, образованием эритроцитарных сгустков. Местами нарушается гематоэнцефалический барьер и устанавливается непосредственный контакт капилляров и нейросекреторных клеток, что, по нашему мнению, связано с увеличением функциональной активности последних под влиянием гипергликемии, которая в дальнейшем приводит к их истощению.

### Summary

#### MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF HYPOTHALAMIC ARCUATE NUCLEUS IN EARLY STAGES OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Zhurakivska O.Ya.

Key words: hypothalamus, diabetes, arcuate nucleus.

Diabetes mellitus is one of the priority health and social problems in Ukraine as well as all over the world because of its prevalence, clinical polymorphism and the severity of its complications. Therefore, the study of morphological and functional changes of hypothalamic arcuate nucleus, participating in the regulation and function of B- and A-cells of pancreatic islets and their production of insulin and glucagon seems to be urgent. Hypothalamus of 25 sexually mature Wistar male white rats was studied. The rats were divided into 2 groups: control (10 animals) and experimental (15 animals). Diabetes of I type was induced by intraperitoneal administration of streptozotocin in rate of 6 mg per 100 g body weight and was observed in 1, 2 and 4 weeks.

It was found that in intact animals arcuate hypothalamic nucleus contains light and dark neurosecretory cells with well-developed protein-synthesizing apparatus and namely the Golgi complex, granular endoplasmic reticulum and neurosecretory granules. These cells are surrounded by neuroglia, but sometimes in direct contact with each other. Blood supply of arcuate nucleus is provided by somatic-type capillaries, whose walls together with processes of glial cells from the blood-brain barrier.

Under the conditions of simulated streptozotocin diabetes we observe the development of diabetic microangiopathy, which is manifested by edema and destruction of membrane structures of capillary endotheliocytes, thickening and sclerosis of basement membrane, enhancement of adhesion and platelet aggregation, formation of erythrocyte sludges. Somewhere there are the disturbances of blood-brain barrier and the direct contact between capillaries and neurosecretory cells develops. This may be due to the increased functional activity of these cells under the influence of hyperglycemia, which subsequently leads to their depletion.



УДК: 616.5-001.2-091.8-092.9-085.322

Звягинцева Т.В., Миронченко С.И., Федак Н.Н.

## ВЛИЯНИЕ АЛЬТАНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОЖИ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ ИОНИЗИРУЮЩЕМ ОБЛУЧЕНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Харьковский национальный медицинский университет

*Цель исследования – изучить влияние альтана на морфофункциональное состояние кожи при локальном ионизирующем облучении в эксперименте. Местные лучевые повреждения моделировали путем однократного локального рентгеновского облучения области бедра крыс в дозе 80 Гр. Животные были распределены на 2 группы: контроль (без лечения) – животные, подвергшиеся локальному ионизирующему облучению (1 группа); животные с применением альтана до и после облучения (2 группа). Альтан вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг за 1 час до облучения и в течении 10 дней после облучения 1 раз в сутки. Эффективность препарата оценивали по длительности течения и срокам заживления лучевых реакций кожи крыс в сравнении с группой контроля. Для объективизации заживления использовали морфологические методы исследования очага облучения. Морфологически изучение облученного участка у животных без лечения обнаружило развитие тяжелых язвенно-деструктивных изменений кожи с признаками угнетения репаративного процесса и выраженной хронизации лучевой язвы. Лечение-профилактическое применение альтана проявлялось снижением степени тяжести лучевых реакций, ускорением сроков заживления, что подтверждается патоморфологическими исследованиями кожи.*

**Ключевые слова:** альтан, ионизирующее облучение, кожа, морфологические исследования

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами – соответственно с планами научно-исследовательских работ Харьковского национального медицинского университета МОЗ Украины «Исследование путей фармакологической коррекции неблагоприятных последствий стресса» (№ государственной регистрации 0103U004548); «Создание, исследование и патогенетическое обоснование использования новых комбинированных лекарственных средств и лекарственных средств политропного действия» (№ государственной регистрации 0109U001748).

Лучевые дерматиты и эпителииты, отличающиеся упорным и длительным течением, устойчивостью к лечению, сопровождающиеся септическими, аллергическими и другими осложнениями, нередко нивелируют хорошие результаты лечения основного заболевания, ухудшают общее состояние пациентов, отдалают возможность проведения дальнейшего этапа хирургического лечения, создают риск развития послеоперационных осложнений, усугубляют психическое состояние пациентов и снижают качество их жизни в этот период [1]. При местных лучевых повреждениях кожи возникает комплекс нарушений общей и иммунологической реактивности, морфологических изменений, характерных для хронического воспаления. Воспаление, вызванное радиацией, характеризуется преобладанием альтеративного компонента, имеющего тотальный характер, и угнетением инфильтративных явлений. Персистирующие воспалительные явления лежат в основе нарушения фибробластической реакции, слабого развития грануляционной ткани, задержки эпителизации и неспособности заживления [2, 3].

Снижение тяжести лучевых реакций или отдаление их развития улучшает переносимость лучевой терапии, позволяет избегать перерывов в лечении и дает возможность повысить эффективность лучевой терапии. Адекватное лечение эпителиита является важным звеном профилактики поздней лучевой реакции – дерматофиброза [4, 5].

Для уменьшения субъективных проявлений лучевых реакций I и II степени в процессе облучения и до ликвидации реакции применяют смазывание облученных участков кожи индифферентными жирами, витаминизированными маслами (облепиховое масло, масло шиповника и др.), мазью этония, мазью мети-

лурациловой, противоожоговыми аэрозолями («Ливиана», «Пантенола» и др.) [6-9]. Но они имеют ряд недостатков: низкая терапевтическая активность, малотропность действия, аллергизирующее или раздражающее действие [6, 10].

Поэтому поиск и исследование препаратов, обладающих радиозащитным действием, остается актуальной проблемой современной фармакологии. Эффективными для их лечения и профилактики могут быть лекарственные средства, обладающие политропным действием – антиоксидантным, противовоспалительным, ранозаживляющим, иммуномодулирующим и др.

Так, отечественный препарат «Альтан» представляет собой очищенный экстракт из соплодий ольхи клейкой – *Ainus glutinosa* (L.) Gaertn и ольхи серой *Ainus incana* (L.) Moench., включающий вещества полифенольной природы из группы эллаготанинов (альнитанины I-IV) и обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антимикробным действием [11]. Таблетки Альтана – противоязвенный препарат, обладающий противовоспалительным, репаративным, кардиопротекторным, гепатопротекторным, радиопротекторным действием [11-13].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния альтана на морфофункциональное состояние кожи при локальном ионизирующем облучении.

### Материалы и методы исследования

Исследование проводили на половозрелых крысах-самках линии WAG массой 250-300 г. Местные лучевые повреждения моделировали путем однократного локального рентгеновского облучения области бедра крыс в дозе 80 Гр (облучатель TUR-60, 5 мА, 50 кВ, фильтр 0,3 мм Al, мощность дозы 80,2

Гр/мин) [14]. Животные были распределены на 2 группы (6 животных в каждой группе): контроль (без лечения) – животные, подвергшиеся локальному ионизирующему облучению (1 группа); животные с применением альтана до и после облучения (2 группа). Алтан вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг в виде взвеси препарата в 3 % крахмальной слизи за 1 час до облучения и в течение 10 дней после облучения 1 раз в сутки.

Степень лучевых реакций и повреждений оценивали по показателю развития характерных клинических проявлений в зонах облучения в условных единицах по скрининг-шкале, разработанной в лаборатории противорадиационных препаратов Института медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АНМУ, в течение 35 дней [15].

Для объективизации заживления на 35-е сутки использовали морфологические методы исследования очага облучения. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовались для общей оценки состояния исследуемых тканей. Окрашивание препаратов фукселином на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофусином по методу Ван Гизон использовалось для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур. С помощью ШИК-реакции по Мак Манусу Хочкису (контроль с амилазой) выявляли нейтральные гликозаминогликаны [16, 17].

### **Результаты исследований и их обсуждение**

Одноразовое облучение кожи области задней поверхности бедра у крыс приводит к развитию острого лучевого повреждения кожи с развертыванием следующей динамики. Первичная эритема (гиперемия 0,5 усл. ед.) развивалась через 24 часа после облучения. На 3-е сутки появлялась истинная яркая эритема (1,0 усл. ед.) у 100 % животных и сохранялась до 7-х суток. Реакции сухой и влажной десквамации развивались последовательно, начиная с 7-го дня после облучения. На 7-9 сутки признаки сухого эпителиита (1,5-2,0 усл. ед.), то есть появление сухих желтых корок и выраженное шелушение, наблюдались у всех крыс. Длительность сухой десквамации составляла 8 суток. У отдельных животных уже в этот срок нарушалась целостность кожи, и отслаивался эпителий кожи. Влажная десквамация, степень тяжести которой от 2,5 усл. ед. до 3,5 усл. ед., развивалась на 15-17 сутки после облучения и длительность ее составляет в среднем 17 дней. При этом возникали большие участки мокнущей поверхности с последующим формированием бурых корок и язвенного дефекта. Язвы с гнойно-некротическими проявлениями (4,0-5,0 усл. ед.), которые не заживали до конца срока наблюдения, развивались у 83 % животных.

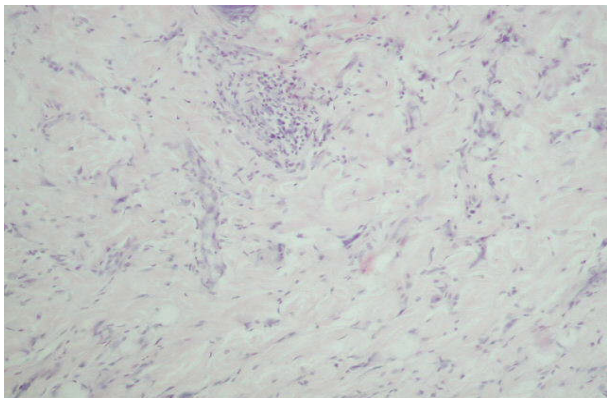
Алтан способствовал снижению тяжести лучевых реакций в сравнении с контролем на уровне проявлений эритемы, сухого и влажного дерматита. Эритема (0,5 усл. ед.) наблюдалась в течение 5 суток у 66 % крыс. Выраженного шелушения не отмечалось: реакция сухой десквамации составляла 1,5 усл. ед. Длительность сухого дерматита не превышала 6 суток, в то время как в группе контроля это процесс со-

ставлял 8 суток. Под влиянием альтана сокращалось время течения влажной десквамации до 12 сут, степень ее выраженности составляла 2,5-3 усл. ед. У 50% животных наблюдалось развитие лучевых язв. Стадия заживления, характеризующаяся появлением глянцевого стянутой поверхности с небольшой сухой коркой в центре пораженного участка (2,0 усл. ед.), отмечалась с 23 суток. К концу срока наблюдения облученный участок представлял полностью эпителизированную поверхность – 0,5 усл. ед.

Морфологические исследования показали, что у крыс без лечения отмечается неравномерность толщины кожи с участками «углубления», в которых наблюдается истончение ее в 1,5-2 раза в зависимости, по-видимому от глубины предшествующего некроза. В участках гиперплазии эпителия базальные эпидермоциты округлой формы со слабо эозинофильной цитоплазмой, большей частью с гиперхромными ядрами, наличием фигур митоза. Количество рядов клеток шиповатого слоя достигает 4-6. В базальном и шиповатом слое определяются группы эпидермоцитов со сморщенным пикнотичным ядром или слабо базофильным ядром и узким ободком цитоплазмы, в части клеток ядра определяются в виде «теней», межклеточные соединения между ними нарушены. Зернистый слой представлен 1-2 рядами уплощенных клеток с базофильной зернистостью в цитоплазме и вытянутой формы ядром, очагово - единичными клетками. Роговой слой объемный, значительно утолщен, рыхлый, в клетках видны палочковидной формы базофильные ядра (очаги паракератоза). Базальная мембрана эпидермиса выражена неравномерно с участками утолщения, расслоения и истончения вплоть до полного отсутствия. Интенсивность ШИК-реакции наибольшая в участках утолщения. Верхний слой дермы, непосредственно прилежащий к эпидермису, представлен 2-3 рядами толстых слабо фуксинофильных соединительнотканых волокон. Между волокнами определяются единичные капилляры, выстланные эндотелиоцитами с набухшим ядром, лежащими на умеренно ШИК-позитивной мембране. В нижележащей дерме соединительнотканые волокна располагаются хаотически, они толстые, грубые и интенсивно фуксинофильные. Между волокнами располагаются немногочисленные фибробласты с несколько вытянутым базофильным ядром.

Волосные фолликулы и сальные железы либо не определяются, либо обнаруживаются их контуры, окружающие или группы соответствующих эпителиоцитов со стертыми границами и сморщенными ядрами или тканевой детрит с хаотически разбросанными базофильными глыбками. Сосуды нижних отделов дермы с утолщенной, гомогенной стенкой и сужением просвета. Эндотелиоциты, их выстилающие, с набухшим ядром, базальная мембрана при ШИК-реакции утолщена, разволокнена.

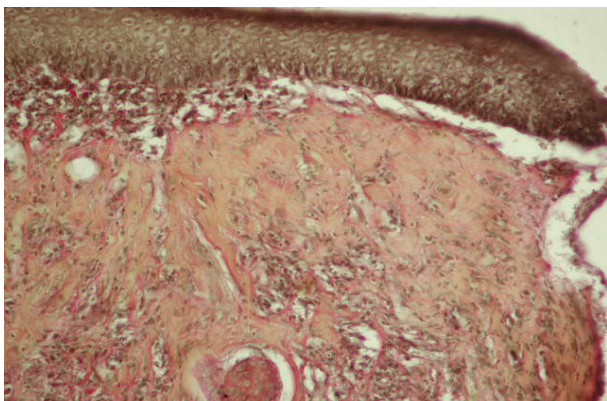
В большинстве наблюдений имеет место инфильтрация дермы макрофагами и лимфоцитами с преимущественной локализацией в верхних отделах дермы и вокруг разрушенных придатков кожи (рис. 1).



*Рис. 1. Область раны крысы без лечения. 35-е сутки после облучения. Макрофагально-лимфоцитарный инфильтрат вокруг некротизированной волосной луковицы. Гомогенизация и разволокнение коллагеновых волокон дермы. Окраска гематоксилином и еозином. Ув. x200.*

В 5-ти наблюдениях обнаруживаются язвенные дефекты кожи, проникающие на разную глубину дермы или до гиподермы, лишенные эпителиальной выстилки. Эпителий в краях язвы утолщен до 6-8 рядов. В окружающих язву тканях встречаются очаги разволокненных гомогенных слабо фуксинофильных коллагеновых волокон, склерозированные нервные стволы и сосуды. Последние с гомогенной утолщенной слабо фуксинофильной стенкой и суженным просветом. Эндотелиоциты, их выстилающие, с набухшим ядром, базальная мембрана при ШИК-реакции утолщена, разволокнена. Клетки адвентиции с крупным базофильным ядром. Придатки кожи разрушены.

Выше слоя грануляционной ткани соединительно-тканые структуры дермы разволокнены, гомогенны, с утратой пучкового строения, при окраске пикрофуксином по ван Гизон окрашиваются в желтый цвет (рис. 2).

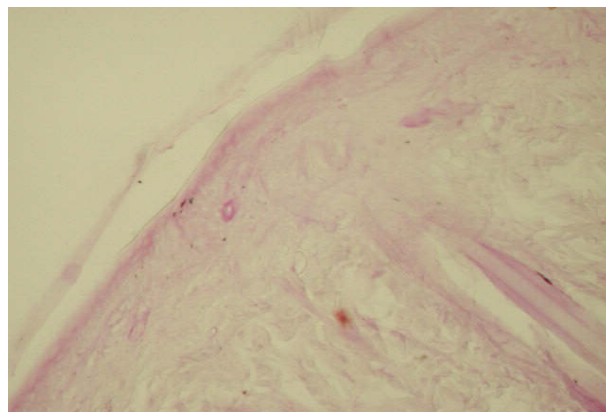


*Рис. 2. Область раны крысы без лечения. 35-е сутки после облучения. Эпителиальный пласт, наползающий на слой грануляционной ткани в крае лучевой язвы с вторичными некрозами в подлежащей дерме. Окраска пикрофуксином по ван Гизон. Ув. x200.*

Под влиянием альтана уменьшалась частота встречаемости тяжелых деструктивных изменений, намечалась тенденция к ускорению репаративного процесса, о чем свидетельствовали более частая по сравнению с группой контроля полная эпителизация дефектов кожи (в 4-х наблюдениях), меньшая степень

выраженности в эпидермисе гипер- и гипопролиферации, очагового гипер- и паракератоза. Под гиперплазированным эпидермисом лежит тонкий слой грануляционной ткани с обилием тонкостенных сосудов, нежных умеренно фуксинофильных волокнистых структур и умеренным количеством клеточных элементов (фибробластов, макрофагов, немногочисленных базофилов и лимфоцитов). В 2-х наблюдениях отмечаются поверхностные дефекты дермы, покрытые 4-6 рядами эпидермиса и сохранением в верхнем слое дермы немногочисленных капилляров (рис. 3).

Во всех наблюдениях определяются удлинения эпидермальных отростков вокруг устьев волосных фолликулов. В участках гиперплазии и локусах нормальной толщины эпителия сохраняется послойное строение эпидермиса.



*Рис. 3. Область раны крысы с применением альтана. 35-е сутки после облучения. Сохранившиеся в верхних отделах дермы капилляры, с неравномерно утолщенной, разволокненной базальной мембраной. ШИК-реакция. Ув. x200.*

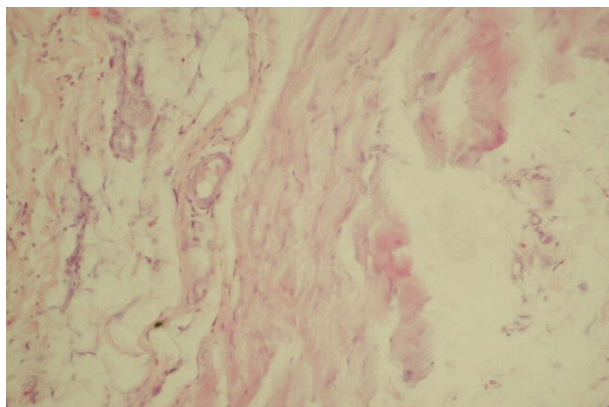
Кератиноциты базального слоя округлые, цитоплазма их слабо базофильна, ядра умеренно базофильны, часть клеток с гиперхромией ядер и наличием фигур митоза. Количество меланоцитов и клеток Лангерганса умеренное. Количество рядов клеток шиповатого слоя 1-2, в очагах гиперплазии достигает 4-6, клетки преимущественно крупные с крупным округлым базофильным ядром, изредка с фигурами митоза.

Слой зернистых клеток состоит из 1-2 рядов утолщенных кератиноцитов с базофильной зернистостью в цитоплазме и вытянутой формы ядром. Роговой слой выражен неравномерно – с участками из 1-2 эозинофильных чешуек, локусами рыхлого, объемного кератина. Базальная мембрана эпидермиса неравномерной толщины, местами утолщена, местами истончена. В местах утолщения определяется яркая ШИК-позитивная реакция.

К базальной мембране эпидермиса параллельно ему прилежит слой из 2-3 плотно прилежащих друг к другу толстых волокнистых структур, при окраске по ван Гизон желтоватого цвета. Между волокнами в наблюдениях с глубокими повреждениями дермы определяются единичные капилляры, в препаратах с поверхностными дефектами количество капилляров сопоставимо с таковым в группе интактных животных. Сосуды выстланы эндотелиоцитами с набухшим ядром, лежащими на умеренно ШИК-позитивной мембране. В наблюдениях с поверхностными дефек-



тами кожи сохраняется правильное расположение соединительнотканых волокон – параллельно поверхности кожи и под углом к ней, в препаратах с глубокими дефектами волокна располагаются хаотически. Между волокнами располагаются немногочисленные фибробласты с несколько вытянутым базофильным ядром. Капилляры нижних отделов дермы с утолщенной, гомогенной стенкой и сужением просвета. Эндотелиоциты и адвентициальные клетки с набухшим ядром, базальная мембрана при ШИК-реакции утолщена, разволокнена. Сосуды и нервные стволы гиподермы с умеренными склеротическими изменениями (рис. 4).



*Рис. 4. Область раны крысы с применением альтана. 35-е сутки после облучения. Мелкие артерии гиподермы с несколько утолщенной гомогенной стенкой и частичным сужением просвета. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200.*

Инфильтрация дермы макрофагами и лимфоцитами носит очаговый характер вокруг разрушенных придатков кожи и периваскулярно в поверхностных отделах дермы. В наблюдениях с глубокими деструктивными процессами в коже придатки ее разрушены, а в наблюдениях с поверхностными дефектами отмечается сохранения волосяных фолликулов и сальных желез, однако их эпителиальные структуры с разной степенью выраженности дистрофическими процессами.

### Выводы

Таким образом, локальное ионизирующее облучение кожи у крыс приводит к развитию острого лучевого повреждения кожи. У животных без лечения развиваются тяжелые язвенно-деструктивные изменения кожи с признаками угнетения репаративного процесса и выраженной хронизации лучевой язвы, что проявляется торможением гранулирования и эпителизации дефекта, сохранением очагов глубокого некроза, диффузной или очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией склерозированных тканей стенок язвы, развитием вторичных стромальных некрозов окружающих тканей. Альтан в лечебно-профилактическом режиме снижал интенсивность развития и сокращал время течения острых лучевых реакций и повреждения кожи в зоне облучения в среднем на 5-6 дней, что подтверждается морфологическими данными. Под влиянием альтана уменьшалась частота встречаемо-

сти тяжелых деструктивных изменений, намечалась тенденция к ускорению репаративного процесса, о чем свидетельствовали более частая по сравнению с группой контроля полная эпителизация дефектов кожи, меньшая степень выраженности в эпидермисе гипер- и гипопролиферации, очагового гипер- и паракератоза.

### Литература

1. Хосева Е. Н. Лучевые повреждения кожи и их влияние на качество жизни онкологических больных / Е. Н. Хосева, Н. П. Малишевская, С. А. Берзин // Тезисы IX Всероссийской конференции дерматовенерологов. – Екатеринбург, 2006. – С. 9.
2. Бардычев М. С. Местные лучевые повреждения / М. С. Бардычев, А. Ф. Цыб. – М. : Медицина, 1985. – 240 с.
3. Звягинцева Т. В. Воспалительно-репаративные явления в патогенезе местных лучевых повреждений кожи : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / Т. В. Звягинцева. – Харьков, 2001. – 299 с.
4. Бардычев М. С. Лечение местных лучевых повреждений / М. С. Бардычев // Лечащий врач. – 2003. – № 5. – С. 78–79.
5. Сухина О.М. Досвід застосування препарату "Бальзам 911" для зниження токсичності променевої терапії шкіри і підшкірної клітковини / О. М. Сухина, Г. В. Кулініч, В. П. Старенький [та ін.] // Український радіологічний журнал. – 2007. – Т. 15, № 2. – С. 201–202.
6. Кулініч Г. В. Лікування променевих пошкоджень шкіри (огляд літератури та власних досліджень) / Г. В. Кулініч // Журнал АМН України. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 540–554.
7. Пономарьова О. В. Лікування ранніх та пізніх променевих уражень шкіри з використанням поліензимних препаратів / О. В. Пономарьова, Г. О. Губарева // Український радіологічний журнал. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 188–190.
8. Мазник Н.О. Цитогенетичні ефекти при застосуванні препаратів "Левосин" і "Ліпохромін" у онкологічних хворих під час променевої терапії / Н. О. Мазник, В. А. Вінников, Л. А. Френкель [та ін.] // Український радіологічний журнал. — 1999. — Т. 7, № 1. - С. 47–48.
9. Atiyeh B. S. Nonsurgical nonablative treatment of aging skin: radiofrequency technologies between aggressive marketing and evidence-based efficacy / B. S. Atiyeh, S. A. Dibo // Aesthetic Plast. Surg. – 2009. – V. 33, № 3. – P. 283–294.
10. Машковский М. Д. Лекарственные средства / Машковский М. Д. – М. : ООО «Новая волна», 2008. – 1200 с.
11. Яковлева Л. В. Можливості використання препарату дубильних речовин альтану для лікування колітів / Л. В. Яковлева, І. В. Карабушева, Т. С. Сахарова. – Харків : Золоті сторінки, 2003. – 128 с.
12. Сахарова Т. С. Експериментальне обґрунтування фармакодинаміки та механізму дії нової групи природних антиоксидантів на основі елаготанінів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фарм. наук : спец. 14.03.05 „Фармакологія” / Т. С. Сахарова. – Харків, 2008. – 33 с.
13. Яковлева Л. В. Радиопротекторные свойства нового полифенольного препарата «Альтан» / Л. В. Яковлева, И. В. Карабушева, Л. А. Френкель. // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2001. – № 4. – С. 17–21.
14. Звягинцева Т. В. Моделирование місцевих променевих пошкоджень шкіри / Т. В. Звягинцева // Фізіологічний журнал. – 1998. – Т. 44, № 56. – С. 106–112.
15. Узленкова Н. Є. Ефективність застосування ліпохрому при гострих променевих ушкодженнях шкіри в експерименті / Н. Є. Узленкова, Є. М. Мамотюк // Український радіологічний журнал. – 2006. – № 2. – С. 175–179.
16. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. – М., 1969. – 646 с.
17. Пирс Э. Гистохимия / Пирс Э. – М. : Изд-во иностранной литературы, 1962. – 962 с.

### Реферат

#### ВПЛИВ АЛЬТАНУ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ШКІРИ ПРИ ЛОКАЛЬНОМУ ІОНІЗУЮЧОМУ ОПРОМІНЕННІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Звягінцева Т.В., Миронченко С.І., Федак Н.М.

Ключові слова: альтан, іонізуюче опромінення, шкіра, морфологічні дослідження

Мета дослідження – вивчити вплив альтану на морфофункціональний стан шкіри при локальному іонізуючому опроміненні в експерименті. Місцеві променеві ушкодження моделювали шляхом локального однократного рентгенівського опромінення ділянки стегна щурів у дозі 80 Гр. Тварини були розподілені на 2 групи: контроль (без лікування) – тварини, що підлягали локальному іонізуючому опроміненню (1 група); тварини із застосуванням альтану до та після опромінення (2 група). Альтан вводили внутрішньошлунково в дозі 1 мг/кг за 1 годину до опромінення та протягом 10 діб після опромінення 1 раз на добу. Ефективність препарату оцінювали за тривалістю протікання та термінами загоєння променевих реакцій шкіри щурів у порівнянні з групою контролю. Для об'єктивізації загоєння використовували морфологічні методи дослідження вогнища опромінення. Морфологічно вивчення опроміненої ділянки у тварин без лікування виявило розвиток важких виразково-деструктивних змін шкіри з ознаками пригнічення репаративного процесу та виразної хронізації променевої виразки. Лікувально-профілактичне застосування альтану проявлялося зниженням ступеня важкості променевих реакцій, прискоренням термінів загоєння, що підтверджується патоморфологічними дослідженнями шкіри.

### Summary

#### EFFECT OF ALTAN ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF SKIN EXPOSED TO LOCAL IONIZING RADIATION IN EXPERIMENT

Zviagintseva T.V., Mironchenko S.I., Fedak N.N.

Key words: Altan, ionizing irradiation, skin, morphological studies.

The purpose of the study was to examine the influence of Altan on morphofunctional state of skin exposed to local ionizing radiation in the experiment. Local radiation injury was simulated by a single local X-ray exposure of thigh area in rats in a dose of 80 Gr. Animals were divided into 2 groups: control (untreated) animals subjected to local ionizing radiation (group 1); animals which were given Altan before and after the exposure (group 2). Altan was administered intragastrically in a dose of 1 mg / kg body wt 1 hour before the exposure and in 10 days after the exposure, 1 time per day. Drug efficacy was assessed by the duration of the healing course and the healing time of radiation skin reactions in rats in comparison with the control group. For the objective assessment of healing process morphological methods were used. These methods allowed to reveal the development of severe ulcerative destructive changes in the skin with signs of depression of reparative process in the irradiated areas in the animals having no treatment. Therapeutic and prophylactic use of Altan manifested reduced severity of radiation reactions, acceleration of healing time, that was confirmed by pathomorphological studies of the skin.

УДК: 616.5–001.17–085.454.1–091.8–092.9

Звягінцева Т.В., Кривошапка А.В., Наумова О.В.

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ КРЫС ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МАЗЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ С РАЗНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

Харьковский национальный медицинский университет

*Цель исследования – изучить морфологические особенности термического повреждения кожи крыс под влиянием препаратов с разным механизмом действия. Исследования проводили на крысах популяции WAG. Животные были разделены на 3 группы: 1-я – животные с ожогом без лечения (контроль). Животным второй группы на область ожога наносили метилурациловую мазь, третьей группы – мазь тиотриазолина. На 3, 7, 14, 21, 28-е сутки животных выводили из эксперимента, после чего забирали фрагменты ткани. Показано, что применение ранозаживляющих препаратов ограничивает деструктивные изменения в коже, вызванные термическим повреждением, способствует формированию грануляционной ткани, ее созреванию и эпителизации.*

**Ключевые слова:** термический ожог, морфологические исследования, метилурациловая мазь, мазь тиотриазолина.

*Тема: «Создание, изучение и патогенетическое обоснование применения новых комбинированных лекарственных средств и лекарственных средств политропного действия», государственный регистрационный номер 0109U001748*

Ожоги имеют многовековую историю, однако внимание к ним не ослабевает. Это связано с увеличением частоты получения ожогов в быту и на производстве, в условиях катастроф мирного времени и региональных военных конфликтов, а также со сложностью патогенеза и лечения ожоговой болезни, а главное – с высокой летальностью [1]. В первую очередь при ожогах повреждается кожный покров. Именно его повреждение считают главным в развитии ожоговой болезни [2]. В последнее время основными направ-

лениями исследования патогенеза воспаления стали иммунологические и молекулярно-биологические. На первый план изучения выдвинулись цитокины – молекулы межклеточной сигнализации. Роль цитокинов в регуляции процессов воспаления стала предметом самого интенсивного изучения во всем мире [3–5]. В целом цитокины в низких концентрациях необходимы для правильного формирования очага воспаления; более высокие дозы вызывают развитие системных проявлений воспалительной реакции [6]. Течение ра-

невого процесса у крыс с термическим ожогом характеризуется длительным повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке, что указывает на хронизацию процесса, удержание раневого процесса в стадии персистирующего воспаления. Применение же ранозаживляющих препаратов с разным механизмом действия ускоряет заживление, что сопровождается снижением уровня провоспалительных цитокинов [7]. Для подтверждения планиметрических и визуальных наблюдений за процессами заживления под влиянием метилурациловой мази и мази тиотриазолина, нормализующих уровень цитокинов в крови, мы провели морфологические исследования кожи животных после термического ожога, что и составило цель данной работы.

### **Материал и методы исследования**

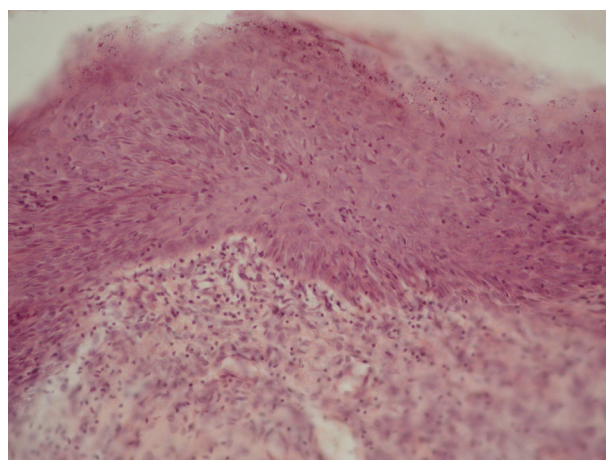
Эксперименты по моделированию ожогов выполнены на 100 крысах популяции WAG массой 200–250 г. На выстриженном участке задней части бедра под барбиталовым наркозом вызвали термический ожог [8]. Животные были разделены на три группы: 1-я группа – животные с термическим ожогом без лечения (контроль). Животным второй группы на область ожога наносили метилурациловую мазь, третьей группы – мазь тиотриазолина. Мазь наносили тонким слоем на обожженную поверхность сразу после термического воздействия и в течение всего периода эксперимента (28 суток). На 3, 7, 14, 21, 28-е сутки животных выводили из эксперимента, после чего забирали фрагменты кожи с места термического ожога. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовались для общей оценки состояния исследуемых тканей. Окрашивание препаратов фукселином на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофусином по методу Ван Гизон использовалось для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур. С помощью ШИК-реакции по Мак Манусу Хочкису (контроль с амилазой) выявляли нейтральные гликозаминогликаны (ГАГ). Гистологические и гистохимические методики выполнялись по прописям, изложенным в руководствах по гистологической технике и гистохимии [9,10].

### **Результаты и их обсуждение**

При микроскопическом изучении в I группе животных (ожог без лечения) на 3-и сутки эксперимента в большинстве наблюдений эпидермис в зоне ожога представлен отдельными островками клеток без дифференцировки на слои. Базофильные ядра сморщенные, вытянутые, в части клеток с распадом на глыбки, в части клеток они определяются в виде слабо окрашенных «теней». Цитоплазма эпидермоцитов зернистая, эозинофильная, межклеточные соединения разрушены. В 33 % наблюдений эпидермис практически полностью отсутствует. Эозинофильный роговой слой тонкий, плотный. Базальная мембрана эпидермиса по периферии зоны ожога резко истончена со слабо выраженной интенсивностью ШИК-реакции, в центре не определяется. На 7-е сутки эксперимента в зоне ожога некротические изменения во всех наблюдениях «углубляются» и в процесс вовлекается не только дерма, но и подкожная клетчатка и в 50 % наблюдений мышцы. Поверхностный слой зоны деструкции представлен фуксинофильным детритом в котором обнаруживаются немногочисленные поли-

морфноклеточные нейтрофилы, макрофаги. Придатки кожи разрушены. На 14-й день эксперимента во всех наблюдениях зона повреждения покрыта струпом, содержащим многочисленные лейкоциты и макрофаги, свободно лежащие и фагоцитированные колонии бактерий, гомогенные слабо фуксинофильные обрывки пучков соединительнотканых волокон, группы некротизированных мышечных волокон и жировых клеток, фибрин. Придатки кожи не визуализируются. Ниже струпа лежит широкий непрерывный слой созревающей грануляционной ткани. Последняя состоит преимущественно из новообразованных сосудов капиллярного типа с непрерывной тонкой ШИК-позитивной базальной мембраной. На 21-е сутки эксперимента во всех наблюдениях, как и в предыдущем сроке, имеются признаки эпителизации раневого дефекта за исключением центральной зоны, покрытой струпом, состоящим из фибрина, обрывков некротизированных волокнистых структур, сегментированных лейкоцитов. На 28-е сутки в исследуемой группе во всех наблюдениях отмечается эпителизация раны. Эпидермис неравномерной толщины, встречаются акантотические разрастания эпидермиса, характеризующиеся очаговой гиперплазией его с эндофитным ростом в подлежащую ткань.

Таким образом, данные исследования препаратов кожи животных 1-й группы показывают, что к 3-м суткам эксперимента в эпидермисе и дерме пораженной зоны развиваются выраженные некротические изменения с развитием экссудативного процесса в прилегающих тканях. К 7-м суткам деструктивные изменения достигают максимума. К 14-м суткам начинают преобладать пролиферативные и репаративные процессы, но в большинстве наблюдений имеются признаки осложнения репаративного процесса. К 21-м суткам продолжается эпителизация раны, имеются признаки созревания грануляционной ткани. К 28-м суткам процесс эпителизации раны закончен, однако имеются признаки нарушения процессов пролиферации, дифференцировки и ороговения эпидермиса в виде очаговой гиперплазии эпидермиса с явлениями акантоза и гиперкератоза (рис. 1). Соединительная ткань с признаками фиброизирования, очаговыми воспалительными инфильтратами и сохраняющимися островками грануляционной ткани.

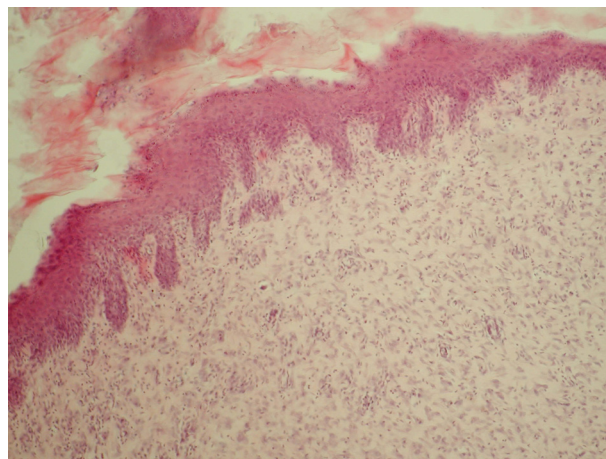


*Рис. 1. Гиперплазия эпителия в зоне сохранившихся в верхних отделах регенерата островков грануляционной ткани, очаговая лимфо-лейкоцитарная инфильтрация. Термический ожог (группа I), 28-е сут. Окраска гематоксилином и эозином. x200.*



Во 2-й группе животных, получавших лечение метилурациловой мазью, к 3-м суткам зона термического ожога характеризуется некротическими изменениями эпидермиса и дермы. Эпидермис в центральных отделах зоны повреждения отсутствует полностью, на периферии он частично сохранен. Границы клеток не определяются. Роговой слой плотный, эозинофильный. Тонкая слабо ШИК-позитивная базальная мембрана эпидермиса визуализируется только в периферических отделах зоны ожога. В дерме отсутствует дифференцировка на сосочковый и сетчатый слои, коллагеновые волокна склеены в плотные гомогенные эозинофильные массы. Структура волосных фолликулов и сальных желез нарушена, клетки с тяжелыми некробиотическими изменениями в виде фрагментации и лизиса ядер и цитоплазмы. Сохранившиеся в нижних отделах дермы сосуды с очаговым или тотальным фибриноидным некрозом стенки. Прилежащие ткани с выраженным стромальным и межмышечным отеком, отграничены от некротического детрита зоной лимфолейкоцитарной с примесью макрофагов инфильтрации. Вены резко расширены, полнокровны, артериолы неравномерно сужены с типичной аккомодацией и очаговой десквамацией эндотелиоцитов. В просвете капилляров определяются стазы, краевое стояние лейкоцитов с выходом их в периваскулярное пространство. Слабо ШИК-позитивная базальная мембрана сосудов выражена неравномерно. В прилежащих к зоне некроза тканях коллагеновые волокна сосочкового и сетчатого слоев дермы, рыхлой волокнистой ткани гиподермы сохраняют пучковое строение, однако выглядят набухшими, слабо фуксинофильными. На 7-е сутки обнаруживаются распространенные деструктивные изменения эпидермиса, дермы и гиподермы и в 17 % наблюдений мышечной ткани. Эпидермис отсутствует практически на всей раневой поверхности, за исключением периферических отделов. На 14-й день микроскопически раневой дефект кожи во всех наблюдениях покрыт неравномерной толщины струпом. Струп представлен фибрином, гемолизированными эритроцитами, содержит лейкоциты и макрофаги, иногда обрывки некротизированных тканей. Под струпом определяется широкий пласт созревающей грануляционной ткани. В поверхностных его отделах ткань состоит преимущественно из новообразованных сосудов, равномерно расположенных по ширине пласта. Сосуды приблизительно одного диаметра, стенка их тонкая, состоит из умеренно ШИК-позитивной непрерывной базальной мембраны и лежащими на ней сочными эндотелиоцитами с набухшим базофильным ядром и светлой цитоплазмой. Между сосудами определяются многочисленные фибробласты с умеренно базофильным округлым ядром, незрелые клетки гематогенного ряда, многочисленные тонкие коллагеновые волокна, расположенные без определенной ориентации. По направлению к нижним отделам регенерата нарастает содержание волокнистых структур, они складываются в пучки, ориентированные параллельно поверхности кожи; уменьшается содержание фибробластов, появляются фиброциты с базофильным вытянутым ядром; количество сосудов сокращается за счет запустевания части из них, появляются признаки намечающейся дифференцировки стенки оставшихся со-

судов. Придатки кожи в зоне регенерата не визуализируются. На 21-е сутки во всех наблюдениях в препаратах кожи периферические отделы регенерата покрыты эпидермисом, врастающим под струп. На 28-е сутки эксперимента зона регенерата полностью эпителизирована во всех наблюдениях. Отмечается неравномерность толщины эпидермиса с очаговой гиперпролиферацией эпидермиса с наличием аканто- тических разрастаний (рис. 2).



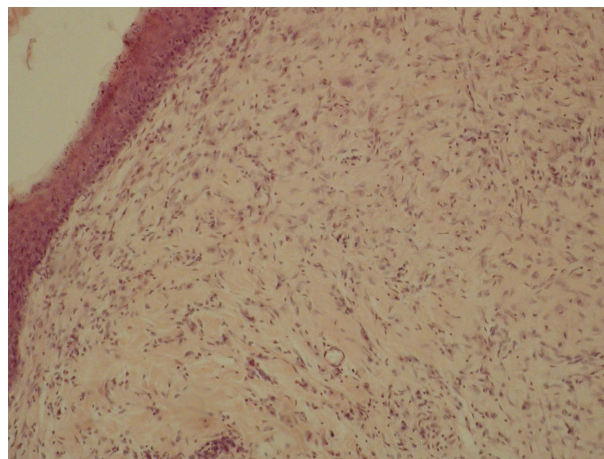
*Рис. 2. Акантоз и гиперкератоз эпидермиса в зоне регенерата. Группа II (лечение метилурациловой мазью), 28-е сут. Окраска гематоксилином и эозином. x100.*

Таким образом, применение метилурациловой мази ограничивает деструктивные изменения, вызванные термическим повреждением. Некротические изменения захватывают мышцы лишь в 17 % наблюдений, по сравнению с группой без лечения (50 % наблюдений). Репаративные процессы начинаются на более ранних сроках эксперимента и протекают интенсивнее, чем в контрольной группе животных.

В 3-й группе животных, леченых мазью тиотриазолина, к 3-м суткам обнаруживается сформированная зона коагуляционного некроза, захватывающая эпидермис и дерму. Эпидермис полностью отсутствует в центральной зоне термического поражения. На участках, прилежащих к неповрежденной коже он фрагментирован, локализуется у устьев волосных фолликулов. Границы между клетками стерты, цитоплазма эозинофильная, ядра гиперхромные, пикнотичные, частью фрагментированные, в части клеток ядра не определяются или выглядят в виде «теней». Эозинофильный роговой слой тонкий, плотный. В кусках сохранившегося эпидермиса базальная мембрана истончена, слабо ШИК-позитивна или не определяется. Дерма представлена фуксинофильным тканевым детритом, сформированным из склеенных некротизированных фрагментированных коллагеновых волокон. Придатки кожи с выраженными деструктивными изменениями. В волосных фолликулах и связанных с ними сальных железах границы между клетками не определяются, фрагментированные ядра определяются в виде «теней». Сосуды нижних отделов дермы с парциальным или тотальным фибриноидным некрозом стенки, отсутствием эндотелиальной выстилки, в просвете определяется гемолизат из разрушенных форменных элементов. Прилежащие к зоне некроза ткани с выраженным отеком, массивной,



преимущественно лейкоцитарной с примесью макрофагов инфильтрацией. Артериолы спазмированы, эндотелий расположен в виде частогокола, очагово десквамирован. Вены в состоянии пареза, переполнены кровью с краевым стоянием лейкоцитов. Капилляры в состоянии стаза. Нервные стволы, мышечные волокна отечны с явлениями паренхиматозной дистрофии. Волокнистые структуры дермы, гиподермы, межмышечной соединительной ткани набухшие, несколько разволокненные, слабо фуксинофильные, между ними встречаются немногочисленные фибробласты, лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги. На 7-е сутки эпидермис в зоне ожога, как и в предыдущем сроке, почти полностью десквамирован. Обрывки его встречаются вблизи устьев разрушенных волосяных фолликулов и находятся в состоянии коагуляционного некроза с потерей дифференцировки клеток, исчезновением межклеточных соединений, гомогенизацией цитоплазмы пикнозом, фрагментированием и лизисом ядер, разрушением базальной мембраны. Роговой слой, тонкий, плотный. На 14-е сутки во всех наблюдениях в зоне повреждения определяется регенерат, состоящий из грануляционной ткани и покрытый струпом, состоящим из фибрина, гемолизированных эритроцитов, лейкоцитов и макрофагов. Грануляционная ткань регенерата с равномерно расположенными в ней сосудами капиллярного типа приблизительно одного диаметра. Базальная мембрана их тонкая, непрерывная умеренно ШИК-позитивная, эндотелиоциты сочные с округлым умеренно базофильным ядром и слабо базофильной цитоплазмой. Между сосудами лежат нежные умеренно фуксинофильные волокна, складывающиеся в тонкие пучки, многочисленные фибробласты с округлым базофильным ядром и слабо базофильной цитоплазмой, макрофаги, единичные лаброциты и нейтрофилы. По периферии регенерата количество сосудов и клеточных элементов, нарастает содержание соединительнотканых волокон, складывающихся в фуксинофильные пучки. К 21-м суткам эксперимента во всех наблюдениях обнаруживаются признаки параллельно протекающих процессов созревания грануляционной ткани и эпителизации регенерата. В 33 % наблюдений прослеживается полная эпителизация, в остальных она не достигает центральной зоны. К 28-м суткам во всех наблюдениях весь регенерат покрыт эпителиальным пластом равномерной толщины. Базальные клетки и клетки шиповатого слоя крупные со слабо базофильной цитоплазмой и округлой формы ядром. В базальном слое встречаются меланоциты, клетки Лангерганса, эпидермоциты с гиперхромными ядрами и фигурами митоза. Зернистый слой на всем протяжении состоит из уплощенных клеток с вытянутым базофильным ядром и базофильной зернистостью в цитоплазме. Базальная мембрана эпидермиса при ШИК-реакции визуализируется в виде тонкой однородной непрерывной полоски. Как и в предыдущих группах, волосные фолликулы, сальные железы в области регенерата не визуализируются (рис. 3).



*Рис. 3. Эпителизация и фиброз в зоне регенерата. Группа III (лечение мазью тиотриазолина), 28-е сут. Окраска гематоксилином и эозином. x100.*

Таким образом, при применении мази тиотриазолина в большинстве наблюдений деструктивный процесс не имеет тенденции к углублению, что способствует более раннему затуханию воспаления и началу репаративного процесса по сравнению с предыдущими группами животных. На более ранних сроках формируется молодая грануляционная ткань, начинается эпителизация зоны регенерата.

### **Выводы**

1. Течение термического ожога без лечения характеризуется тяжелыми деструктивными изменениями кожи с признаками осложнения репаративного процесса, что проявляется неравномерным созреванием грануляционной ткани с наличием очагов воспаления и вторичных стромальных некрозов и признаками нарушения процессов пролиферации, дифференцировки и ороговения эпидермиса в виде очаговой гиперплазии эпидермиса с явлениями акантоза и гиперкератоза.

2. Применение метилурациловой мази, как правило, ограничивает деструктивные изменения, вызванные термическим повреждением в пределах эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки; способствует формированию грануляционной ткани, ее созреванию и эпителизации. Вместе с тем, течение репаративного процесса в меньшей степени наблюдений, по сравнению с контрольной группой животных, осложняется появлением вторичных стромальных некрозов и очагов воспаления регенерата и прилежащих тканей.

3. Репаративные процессы при использовании мази тиотриазолина протекают интенсивнее, чем при лечении метилурациловой мазью, что обусловлено ограничением деструктивного процесса в пределах эпидермиса и дермы, отсутствием гнойно-некротических осложнений в процессе заживления дефекта. Такое течение репаративного процесса обеспечивает более раннее возникновение и равномерное созревание молодой соединительной ткани, ее эпителизацию с нормализацией процессов пролиферации и дифференцировки эпидермоцитов.

### Література

1. Муразян Р.И. Экстренная помощь при ожогах / Р.И. Муразян, Н.Р. Панченков. – М. : Медицина, 2003. – 127 с.
2. Сивцова Н.Л. Патологоанатомічні особливості застосування невідної пластики в лікувальній практиці та реабілітації хворих на опіки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.15 „Патологічна анатомія” / Н.Л. Сивцова. – Х., 1994. – 18 с.
3. Kataoka T. Chemical biology of inflammatory cytokine signaling / T. Kataoka // J. Antibiot. – 2009. – V. 62, № 12. – P. 655–667.
4. Medzhitov R. Transcriptional control of the inflammatory response / R. Medzhitov, T. Horng // Nat. Rev. Immunol. – 2009. – V. 9, № 10. – P. 692–703.
5. Kunz M. Cytokines and cytokine profiles in human autoimmune diseases and animal models of autoimmunity / M. Kunz, S. M. Ibrahim // Mediators Inflamm. – 2009. – V. 7, № 3. – P. 159–179.
6. Abraham E. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction and recovery / E. Abraham, M. Singer. – Berlin ; N. Y. : Springer, 2007. – 453 p.
7. Звягинцева Т.В. Провоспалительные цитокины в развитии экспериментального ожога / Т.В. Звягинцева, А.В. Кривошапка, С.И. Миронченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Т.10, № 4 (32). – С. 78–82.
8. Пат. № 54891 Україна, МПК G 09 B 23/28. Пристрій для моделювання термічних опіків / Звягинцева Т. В., Кривошапка А.В.; заявитель и патентообладатель Харьковский национальный медицинский университет. – № u2010 06802 ; заявл. 02.06.2010 ; опубл. 25.11.10, Бюл. №22.
9. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Лилли Р. – М. : Мир, 1960. – 648 с.
10. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная) / Пирс Э. – М. : Иностранная литература, 1962. – 962 с.

### Реферат

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ШКІРИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ТЕРМІЧНОГО ОПІКУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ МАЗЕВИХ ПРЕПАРАТІВ З РІЗНИМИ МЕХАНІЗМАМИ ДІЇ

Звягинцева Т.В., Кривошапка О.В., Наумова О.В.

Ключові слова: термічний опік, морфологічні дослідження, метілурацилова мазь, мазь тіотриазоліну.

Мета дослідження – вивчити морфологічні особливості термічного пошкодження шкіри щурів під впливом препаратів з різними механізмом дії. Дослідження проводили на щурах популяції WAG. Тварини були розділені на 3 групи: 1-ша – тварини з опіком без лікування (контроль). Тваринам другої групи на ділянку опіку наносили метілурацилову мазь, третьої групи – мазь тіотриазоліну. На 3, 7, 14, 21, 28-у добу тварин виводили з експерименту, після чого забирали фрагменти тканини. Показано, що застосування ранозагоюючих препаратів обмежує деструктивні зміни в шкірі, викликані термічним ушкодженням, сприяє формуванню грануляційної тканини, її дозріванню і епітелізації.

### Summary

MORPHOLOGICAL CHANGES IN RAT SKIN AFTER THERMAL BURN UNDER APPLICATION OF OINTMENTS WITH DIFFERENT MECHANISMS OF THEIR ACTION

Zviagintseva T.V., Krivoschapka O.V. Naumova O.V.

Key words: thermal burn, morphological studies, methyluracil ointment, thiotriazoline ointment.

The research was aimed to study the morphological character of thermal damages in the rat's skin under the influence of drugs with different mechanisms of their action. The investigation was performed on rats of WAG population. Animals were divided into 3 groups: the 1st subjected to thermal burn, without treatment, 2nd - with thermal burns, treated by methyluracil ointment, 3rd - with thermal burns, treated by thiotriazoline ointment. On 3rd, 7th, 14th, 21st, 28th days animals were withdrawn from the experiment and then fragments of their tissue were taken. It was shown the application of wound healing drugs confines the destructive changes in the skin caused by thermal injury, contributes to the granulation tissue formation, maturation and epithelialization.

УДК 616.35-006.6-06:616.36-033.2]-089

Іщенко Р.В.

### ДО ПИТАННЯ ПРО НЕОБХІДНІСТЬ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ ПРИ КАТЕТЕРИЗАЦІЇ ПЕЧІНКОВОЇ АРТЕРІЇ

Донецький обласний протипухлинний центр

*Для вивчення впливу внутрішньоартеріальної хіміотерапії в басейні власної печінкової артерії на морфологічні зміни в жовчному міхурі і жовчодинаміку нами на першому етапі роботи проведено експериментальне дослідження на лабораторних тваринах. Патологоанатомічне вивчення секційного матеріалу у 21 випадку на трупах померлих з наявністю метастазів у печінку дозволило виявити, що при білобарному ураженні в основному уражається права частка. У процесі прогресивного росту метастазів відбувається деформація та зміщення жовчного міхура і запалення останнього (17 випадків). В 14 випадках відзначено метастатичне ураження лімфатичних вузлів воріт печінки, причому в 11 випадках відзначено метастазування в лімфатичний вузол трикутника Калло. Запропонована послідовність хірургічних маніпуляцій дозволяє звести до мінімуму ризик ускладнень внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії.*

Ключові слова: холецистектомія, колоректальний рак, внутрішньоартеріальна хіміотерапія.

Для проведення регіонарної хіміотерапії при локалізації патологічного процесу в печінці використовують введення лікарських препаратів через власну печінкову артерію, розбужовану пупкову вену, ворітну вену. Проведення регіонарної хіміотерапії через на-

звані судини дозволяє створити більшу концентрацію протипухлинних лікарських препаратів у печінці, ніж при проведенні системної хіміотерапії. Більша концентрація протипухлинних лікарських препаратів у печінці при проведенні регіонарної хіміотерапії, у порів-

нянні з системною, підвищує ушкоджуючий ефект хіміопрепаратів на пухлинні клітини.

На сьогоднішній день є маса публікацій, присвячених внутрішньоартеріальній хіміотерапії метастатичного ураження печінки за методикою Сельдингера [1]. Доведена ефективність описаного методу визначає неослабний інтерес до селективних методик хіміотерапевтичного лікування метастатичного ураження печінки, однак, питанню інтраопераційної катетеризації присвячені лише одиничні літературні посилання [2].

Відомі кілька способів регіонарної хіміотерапії печінки [3], при яких безпосередньо катетеризують власну печінкову артерію з наступним введенням у неї хіміопрепаратів.

Недоліками названих способів є їх висока травматичність і велика небезпека розвитку кровотечі, тому що судинна кука після виїмання катетера залишається у вільній черевній порожнині. Спроби емболізації артерії перед виїманням катетера не завжди дозволяють домогтися очікуваного результату внаслідок реканалізації судини.

Аналіз існуючих літературних джерел дозволяє охарактеризувати можливі ускладнення внутрішньоартеріальної хіміотерапії, одним з найчастіших серед яких є хіміотерапевтичний холецистит. Дане ускладнення призводить найчастіше до переривання хіміотерапевтичного лікування на досить тривалий строк і нерідко спричиняє необхідність оперативного втручання (ургентного або відстроченого).

Частота холециститу при проведенні системної хіміотерапії за даними різних авторів становить від 3 до 7%, що найчастіше проявляється безжовтяничним больовим синдромом, який має рецидивуючий перебіг [4]. Деякі автори вказують на те, що найчастіше «хіміотерапевтичний» холецистит є загостренням жовчнокам'яної хвороби або дискінезії жовчних проток [5]. Інші автори вказують на закид контрасту і хіміопрепаратів при ангіографічних дослідженнях у міхурну артерію [3].

Нерідко больовий синдром у правому підребер'ї, який супроводжується підвищенням температури тіла, ознобом та іншими характерними симптомами, трактується лікарями як прояв клініки метастатичного ураження печінки, у той час як у пацієнта є вторинний холецистит у ранньому постцитостатичному періоді.

У Донецькому обласному протипухлинному центрі розроблений і впроваджений у клінічну практику спосіб катетеризації печінкової артерії, який дозволяє знизити до мінімуму кількість ускладнень, пов'язаних з катетеризацією та внутрішньоартеріальною поліхіміотерапією і містить у собі одномоментну холецистектомію і ворітну лімфодиссекцію.

Мета полягала у забезпеченні можливості максимального зниження кількості ускладнень, пов'язаних із внутрішньоартеріальною хіміотерапією у басейні печінкової артерії та виїманням катетера після закінчення лікування за рахунок одномоментної холецистектомії та ворітної лімфодиссекції.

### Матеріали і методи

Для вивчення впливу внутрішньоартеріальної хіміотерапії в басейні власної печінкової артерії на морфологічні зміни у жовчному міхурі та жовчодинаміку нами на першому етапі роботи проведено експериментальне дослідження на лабораторних тваринах.

Експеримент проведений на безпородних собаках, вагою від 15 до 20 кг, у кількості 10 особин, з урахуванням вимог Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин (Страсбург, 1985 р.). Оперативні втручання проводилися під комбінованим ендотрахеальним наркозом за загальноприйнятою методикою. Експеримент здійснювався таким чином: для катетеризації з метою проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії була обрана а.gastroepiploica, як найбільш підходяща, що дозволяє без будь-якої шкоди тварині здійснювати її подальший забір для морфологічного дослідження. З тваринам здійснено інтраопераційне введення – 250 мг фторурацилу в розведенні на 50 мл фізіологічного розчину протягом 60 хвилин з наступною холецистектомією через 1 годину. 7 собакам у післяопераційному періоді на 5-ту добу виконувалося внутрішньоартеріальне введення фторурацилу – 250 мг за вищеописаною схемою. У строки 1, 3, 7, 14, 21, 30, 90 діб виконувалась релапаротомія, холецистектомія, зовнішнє дренування холодоха для вивчення жовчовидільної функції печінки при внутрішньоартеріальному введенні цитостатиків.

Нами встановлено, що при одноразовому введенні фторурацилу у слизовий жовчного міхура спостерігаються некробіотичні зміни з максимальними змінами в зоні шийки і дна, про що свідчать дані морфологічних досліджень.

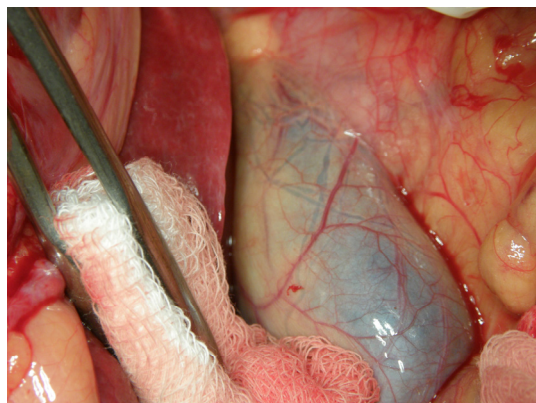
З особливостей слід зазначити, що при проведенні експерименту у 2 випадках відзначений стійкий ангіоспазм міхурної артерії з парезом венозних судин, що відображено на фото 1.

Дане явище підтверджено виміром швидкості кровотоку в гілках печінкової артерії за допомогою ампліпульсу (аблиця 1).

**Таблиця 1**  
*Швидкість кровотоку в печінковій артерії та її гілках*

Періоди виміру	Діаметр (мм)	V max - (см/с)	V min - (см/с)	Об'ємна швидкість кровотоку (л/хв.)
Перед катетеризацією	1,5+0,03	90,5+10	25+3	0,035
До введення 5-ФУ	1,5+0,03	92+10	26+4	0,036
Під час введення 5-ФУ	1,5+0,03	110+10	30+4	0,055
Після введення 5-ФУ	1,5+0,03	100+10	27+3	0,047





**Фото 1. Собака Дамка. 11,3 кг. Операція 14.03.2009.**  
**Стійкий ангиоспазм міхурної артерії з парезом венозних судин**  
**безпосередньо під час введення цитостатика**  
**в печінкову артерію**

Патологоанатомічне вивчення секційного матеріалу в 21 випадку на трупах померлих з наявністю метастазів у печінку дозволило виявити, що при білобарному ураженні в основному уражається права частка. У процесі прогресивного росту метастазів відбувається деформація і зміщення жовчного міхура та запалення останнього (17 випадків). У 14 випадках відзначено метастатичне ураження лімфатичних вузлів воріт печінки, причому в 11 випадках відзначено метастазування у лімфатичний вузол трикутника Калло.

Основою для клінічного дослідження послужили відомості про 86 хворих з метастатичним ураженням печінки при колоректальному раку, яким проведене лікування із застосуванням селективної внутрішньо-артеріальної хіміотерапії (СВАХТ) у Донецькому обласному протипухлинному центрі в період з 1999 по 2010 роки.

Катетеризація печінкової артерії здійснювалася при білобарних метастазах колоректального раку у випадку неможливості виконання гемігепатектомії або анатомічної резекції печінки.

У процесі оперативного втручання після ревізії черевної порожнини виконується розсічення очеревини від правого нижнього кута гепатодуоденальної зв'язки до нижнього краю міхурної протоки. Після тракції печінкового кута поперечної ободової кишки вниз та мобілізації останнього використовувалася прийом Кохера для мобілізації і відведення панкреатодуоденального комплексу медіально і вниз. Далі розсікалася очеревина уздовж загальної печінкової артерії до черевного стовбура, й у напрямку знизу вверх виконувалася диссекція жирової клітковини з лімфатичними вузлами справа наліво. Після оголення передньої поверхні структур гепатодуоденальної зв'язки клітковина за допомогою диссектора проводилася зліва направо під ворітною веною, для полегшення мобілізації кліт-

ковини і лімфатичних вузлів по задній поверхні до міхурної протоки. Потім виконувалася ретроградна холецистектомія.

Для проведення СВАХТ використовують введення лікарських препаратів через власну печінкову артерію. Для цього виділяють праву шлунково-сальникову артерію, пересікають останню і здійснюють мобілізацію судини в дистальному напрямку шляхом лігування пристінкових судин до рівня відходження другої пристінкової судини. Шляхом розсічення мобілізованої артерії розтинають просвіт судини, вводять у зазначену артерію катетер. Проводять катетер з правої шлунково-сальникової артерії через шлунково-дванадцятипалу артерію у власну печінкову артерію. Наявність катетера у власній печінковій артерії контролюють пальпаторно. Катетер фіксують у правій шлунково-сальниковій артерії за допомогою лігатури. У круглий зв'язці печінки формують тунель у поздовжньому напрямку. Виводять на передню черевну стінку через сформований тунель у контрапертурний прокол кінець мобілізованої правої шлунково-сальникової артерії з уведеним в неї катетером [3].

Для катетеризації використовувалася поліхлорвініловий катетер для епідуральної анестезії, довжиною 1 м, № 16-17, із зовнішнім діаметром – 1-1,2 мм.

Перевагою даного способу катетеризації, який забезпечує максимальну терапевтичну концентрацію хіміопрепарату в органі-мішені та в зоні лімфогенного метастазування у ворота печінки, є можливість проведення повторних курсів поліхіміотерапії при відсутності тромболітичних ускладнень.

Той факт, що вміст жовчних проток у 17,2% має сапрофітну флору, дозволив включити у лікувальну стратегію, поряд із внутрішньоартеріальним введенням хіміопрепаратів, введення антибіотиків широкого спектра дії – цефалоспоринів, фторхінолонів [1, 5, 6].

Курс внутрішньоартеріальної хіміотерапії починали з третього-п'ятого дня після операції, у міру відновлення перистальтики кишечника.

Внутрішньоартеріальна хіміотерапія проводилася за модифікованою схемою, розробленою в Донецькому обласному протипухлинному центрі. Найчастіше за препарат першої лінії використовувалася 5-фторурацил. Комплексне лікування хворих дослідної групи припускало проведення до чотирьох послідовних курсів внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії. За даними ДОПЦ, найбільш оптимальним є введення хіміопрепаратів за принципом: «один день – один препарат». При цьому, щодня в режимі безперервної тривалої інфузії з використанням дозаторів лікарських речовин ДШ – 07 або 1Ж2/50 вводили добову дозу препарату зі збереженням курсової дози.

Результати: ускладнень від виймання катетера та тривалого його перебування у власній печінковій артерії відзначено не було.

Больовий синдром охарактеризований у таблиці 2.

**Таблиця 2**  
**Порівняльна характеристика больового синдрому**

Показник	Ступінь прояву	Дослідна група	Контрольна група	Рівень значимості розходження, p
Больовий синдром (клінічно)	Немає	49,3±5,8%	29,5±6,9%	<0,001*
	Не виражений, не потребуючий інтенсивної терапії	50,7±5,8%	29,5±6,9%	
	Значний, потребуючий інтенсивної терапії	—	41,0±7,4%	

*Примітка: \* відзначені показники, для яких виявлені статистично значимі ( $p < 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ) розходження між контрольною групою та групою дослідження*

Таким чином, з одного боку, забезпечують можливість транспорту протипухлинних препаратів безпо-

середньо до органа-мішені, а з іншого боку, відмежовують препаратівану артеріальну судину від вільної че-



ревної порожнини. Отже, мета досягається завдяки мобілізації правої шлунково-сальникової артерії в дистальному напрямку з попереднім пересіченням судини.

Новим у запропонованому рішенні є формування мобілізованої кукси судини для катетеризації, таким чином, практично виключають можливість розвитку кровотечі й утворення гематом при вийманні катетера, а також змінення положення антрального відділу шлунка.

### **Висновки**

Переваги заявленого способу полягають у забезпеченні максимальної безпеки та зниженні ризику розвитку кровотечі або утворення гематом при вийманні катетера після закінчення лікування, відсутності тромбоемболічних ускладнень.

### **Література**

1. Малиновский Н.Н. Циторедуктивная хирургия злокачественных опухолей печени: интраартериальная регионарная и ги-

пертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия / Н.Н.Малиновский, А.Н.Северцев, Е.И.Брехов [и др.] // Кремлевская медицина: Клинический вестник. – 2000. – №2. – С. 7 – 12.

2. Ганцев Ш.Х. Онкология: Учебник / Ш.Х.Ганцев. - М. : Медицинское информативное агентство, 2004. – 516 с.: ил.
3. Гаспарян С.А. Регионарная длительная внутриаартериальная химиотерапия злокачественных опухолей / С.А.Гаспарян, Г.Е.Островерхов, Н.Н.Трапезников. – М. : Медицина, 1979. – С. 124–126.
4. Дедерер Ю.М. Атлас операций на печени / Ю.М.Дедерер, Н.П.Крылова. - М. : Медицина, 1975. – 200 с.: ил.
5. Болезни органов пищеварения и системы крови / [Ф.И.Комаров, А.И.Хазанов, А.В.Калинин и др.] ; Под ред. Ф.И.Комарова. - М. : Медицина, 1996. – 528 с. : ил.
6. Тюляндин С.А. Практическая онкология: избранные лекции / С.А.Тюляндин, В.М.Моисеенко. – СПб. : Центр ТОММ, 2004. – 784 с.
7. Шалимов А.А. Хирургия печени и желчевыводящих путей / А.А.Шалимов, С.А.Шалимов, М.Е.Нечитайло, Б.В.Доманский. - К. : Здоров'я, 1993. – 512 с.: ил.

### **Реферат**

**К ВОПРОСУ О НЕОБХОДИМОСТИ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ПРИ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ**  
Ищенко Р.В.

Ключевые слова: холецистэктомия, колоректальный рак, внутриаартериальная химиотерапия.

Для изучения влияния внутриаартериальной химиотерапии в бассейне собственной печеночной артерии на морфологические изменения в желчном пузыре и желчединамику нами на первом этапе работы проведено экспериментальное исследование на лабораторных животных. Патологоанатомическое изучение секционного материала в 21 случае на трупах умерших с наличием метастазов в печень позволило выявить, что при билобарном поражении в основном поражается правая доля. В процессе прогрессивного роста метастазов происходит деформация и смещение желчного пузыря и воспаление последнего (17 случаев). В 14 случаях отмечено метастатическое поражение лимфатических узлов ворот печени, причем в 11 случаях отмечено метастазирование в лимфатический узел треугольника Калло. Предложенная последовательность хирургических манипуляций позволяет свести к минимуму риск осложнений внутриаартериальной полихимиотерапии.

### **Summary**

**TO QUESTION ON NECESSITY OF CHOLECYSTECTOMIA UNDER CATHETERIZATION OF HEPATIC ARTERY**  
Ishchenko R. V.

Key words: cholecystectomy, colorectal cancer, intra-arterial chemotherapy.

To study the influence of intra-arterial chemotherapy in the pool of proper hepatic artery on morphological changes in gall bladder and dynamics of bile we carried out an experimental research on laboratory animals at the first stage of the work. Pathological and anatomical studying of section material in 21 case on corpses who died had had metastases in liver has allowed to find out that in case of bilateral lesion the right lobe is mainly affected. In the course of progressive metastasis development the deformation and replacement of gall bladder and its inflammation was observed (17 cases). Metastatic lesions of lymph nodes in the area of hepatic hilus were registered in 14 cases, and metastatic development into lymph nodes of triangle Kallu was observed in 11 cases. The sequence of surgical manipulations we worked out allows to minimize the risk of complications caused by intra-arterial polychemotherapy.

УДК 616.316-002-001-092: 615.916'172.6

Коваленко О.В., Костенко В.О.

### НО-ЗАЛЕЖНІ ЗМІНИ ПРОДУКЦІЇ СУПЕРОКСИДНОГО АНІОН-РАДИКАЛА В НИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТРАВМАТИЧНОГО СІАЛАДЕНІТУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*У експерименті на 30 білих щурах досліджено продукцію супероксидного аніон-радикала ( $\cdot O_2^-$ ) у клітинах нижньощелепних слинних залоз (СЗ) за умов експериментального травматичного сіаладеніту та змін функціонального стану NO-синтаз. Виявлено, що зміни продукції  $\cdot O_2^-$  мікросомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами у тканинах інтактної нижньощелепної слинної залози залежать від функціональної активності конституційних NO-синтаз. Гіперпродукція  $\cdot O_2^-$  мітохондріальним і мікросомальним електронно-транспортними ланцюгами у клітинах нижньощелепної слинної залози за умов травматичного сіаладеніту пов'язана з функціонуванням індукційної ізоформи NO-синтази. Застосування L-аргініну та скеванджеру пероксинітриту L-селенометіоніну обмежує гіперпродукцію  $\cdot O_2^-$  мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом у клітинах ушкодженої нижньощелепної слинної залози.*

**Ключові слова:** травматичний сіаладеніт, слинні залози, супероксидний аніон-радикал, оксид азоту, NO-синтази, пероксинітрит.

*Стаття є фрагментом планової НДР ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Кисень- та NO-залежні механізми ушкодження внутрішніх органів та їх корекція фізіологічно активними речовинами» (№ держреєстрації 0108U010079).*

У клінічній практиці хірургічної стоматології запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки та травматичні ушкодження м'яких тканин обличчя залишаються актуальними питаннями. Хронічні запальні захворювання слинних залоз (СЗ) складають до 7% серед патологій щелепно-лицевої ділянки, проте клініцисти відмічають значні труднощі у їхньому розпізнаванні з великим відсотком діагностичних помилок – 70-80% [3]. Доведено, що при запальних процесах чи травмі тканин щелепно-лицевої ділянки виникають реактивні зміни морфологічного та функціонального характеру у прилеглих СЗ [5].

Відновлення жувальної функції пластинковими протезами також негативно впливає на функцію СЗ. Значна кількість осіб, які використовують знімні протези, страждають на травматичний сіаладеніт (ТС) [7].

Відомо, що оксид азоту (NO) є важливим біорегулятором, виконує роль як внутрішньоклітинної, так і позаклітинної сигнальної молекули. Продукція NO in situ ацинарними клітинами СЗ є наслідком стимуляції певних рецепторів та залежить від регуляторного впливу іонів кальцію. Завдяки здатності вільно перетинати мембрани (шляхом простої дифузії) ендогенний NO грає важливу роль у забезпеченні процесу секреції слини, регуляції кровопостачання СЗ, нейротрансмісії, утворенні гістогематичного бар'єру, впливає на проліферацію та диференціювання тканин, що оточують СЗ [8,16].

За умов запалення у тканинах слинних залоз істотно зростає продукція активних форм кисню, у т.ч. супероксидного аніон-радикалу [1]. Це створює передумови для утворення пероксинітриту [14].

У тканинах СЗ знайдено усі три ізоформи NO-синтаз (eNOS, pNOS, iNOS) [13]. Повідомляється про власні нітрат- та нітритредуктазні властивості слини.

Проте роль ізоформ NO-синтаз та

пероксинітриту у патогенезі розвитку ТС не визначена. З'ясування цього питання дозволить розширити існуючі засоби попередження та лікування цього захворювання.

Метою роботи було вивчення продукції активних форм кисню (супероксидного аніон-радикала) у клітинах СЗ за умов експериментального ТС та змін функціонального стану NO-синтаз.

#### Матеріали та методи

Дослідження були проведені на 30 білих щурах лінії Вістар масою 180-200 г. Травматичний сіаладеніт моделювали шляхом дозованого механічного пошкодження протоки нижньощелепної залози під ефірним наркозом (протягом 4 хвилин вивідну протоку підщелепної СЗ стискають та розтискають попеременно 1 раз на добу щоденно протягом 1 місяця) [4]. Тваринам протягом часу відтворення ТС внутрішньоочеревинно вводили відповідно ізотонічний розчин натрію хлориду ("плацебо"), неселективний інгібітор NO-синтаз – метиловий ефір нітро-L-аргініну (L-NAME), селективний інгібітор нейрональної NO-синтази – 7-нітроіндазол (7-NI), селективний інгібітор індукційної NO-синтази – аміногуанідин, субстрат NO-синтазної реакції – L-аргінін, скеванджер пероксинітриту – L-селенометіонін. Контролем слугували результати, одержані при дослідженні за тих же умов інтактної контрлатеральної нижньощелепної СЗ.

Зазначені вище сполуки вводили 2 рази на тиждень протягом часу відтворення хронічного ТС: L-NAME – у дозі 5 мг/кг [10], 7-NI – 30 мг/кг [10], аміногуанідин – 20 мг/кг [15], L-Arg – 500 мг/кг [2] та L-Sem – 3 мг/кг [10]. Евтаназію тварин виконували методом дислокації шийних хребців під ефірним наркозом.

Утворення  $\cdot O_2^-$  у гомогенаті СЗ оцінювали при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм з

індукторами у вигляді нікотинамідаденіндинуклеотиду відновленого (НАДН) та нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату відновленого (НАДФН) [6].

Отримані дані піддавали статистичній обробці. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Вілکا. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували t-критерій Ст'юдента для незалежних вибірок. У випадку, коли ряди даних не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Мана-Вітні. Статистичні розрахунки про-

водили з використанням програм "Microsoft Excel 2007" та "StatisticSoft 6.0".

### Результати дослідження та їх обговорення

Відтворення ТС істотно не впливає на продукцію клітинами ушкодженої СЗ  $\text{O}_2^-$  у мікросомальному ЕТЛ (див. табл.), але призводить до збільшення його вироблення у мітохондріальному ЕТЛ – до  $15.45 \pm 0.49$  нмоль/г·с (на 14.9%,  $p < 0.001$ ).

Таблиця 1

Зміни продукції супероксидного аніон-радикала у стандартній ділянці тонкої кишки білих щурів за умов моделювання її гострої непрохідності протягом 6 годин та введення інгібіторів NOS ( $M \pm m$ ,  $n=30$ )

Показники	Продукція $\text{O}_2^-$			
	мікросомальним ЕТЛ		мітохондріальним ЕТЛ	
	Інтактні СЗ	За умов ТС	Інтактні СЗ	За умов ТС
Введення ізотонічного розчину натрію хлориду (плацебо)	$16.38 \pm 0.28$	$15.45 \pm 0.49$	$13.98 \pm 0.18$	$16.07 \pm 0.28^*$
Введення L-NAME	$15.08 \pm 0.23^*$	$14.12 \pm 0.28^{*/**}$	$14.84 \pm 0.28^*$	$16.42 \pm 0.43^*$
Введення 7-NI	$15.5 \pm 0.22^*$	$17.29 \pm 0.25^{*/**}$	$14.73 \pm 0.26^*$	$16.98 \pm 0.27^{*/**}$
Введення аміногуанідину	$16.56 \pm 0.37$	$13.7 \pm 0.36^{*/**}$	$13.31 \pm 0.32$	$14.55 \pm 0.32^{**}$
Введення L-аргініну	$17.03 \pm 0.32$	$15.56 \pm 0.43$	$13.67 \pm 0.34$	$15.02 \pm 0.26^{*/**}$
Введення L-селенометіоніну	$15.87 \pm 0.4$	$15.77 \pm 0.52$	$13.53 \pm 0.28$	$14.47 \pm 0.35^{**}$

Примітка. \* –  $p < 0.05$  у порівнянні з даними інтактних СЗ щурів, яким вводили плацебо; \*\* –  $p < 0.05$  у порівнянні з даними СЗ з моделюванням ТС у щурів, яким вводили плацебо.

Нами виявлено, що на продукцію  $\text{O}_2^-$  у тканинах СЗ у значній мірі впливає функціональна активність NOS.

Так, введення L-NAME знижує вироблення  $\text{O}_2^-$  мікросомальним ЕТЛ у тканинах інтактних СЗ – до  $15.08 \pm 0.23$  нмоль/г·с (на 7.9%,  $p < 0.01$ ), проте збільшує його продукцію мітохондріальним ЕТЛ – до  $14.84 \pm 0.28$  нмоль/г·с (на 6.2%,  $p < 0.05$ ).

Введення селективного інгібітору nNOS 7-NI також знижує вироблення  $\text{O}_2^-$  мікросомальним ЕТЛ у інтактних СЗ – до  $15.5 \pm 0.22$  нмоль/г·с (на 5.4%,  $p < 0.05$ ), але, як і при застосуванні L-NAME призводить до збільшення продукції  $\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ – до  $14.73 \pm 0.26$  нмоль/г·с (на 5.3%,  $p < 0.05$ ).

Введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину, L-аргініну та L-селенометіоніну істотно не позначається на рівні генерації  $\text{O}_2^-$  неушкодженими СЗ.

Відомо, що мікросомальний ЕТЛ, з яким пов'язана НАДФН-індукована продукція  $\text{O}_2^-$ , має спільні компоненти з НАДФН-діафорозою – маркером NO-синтази [9]. Тому пригнічення NO-синтаз може позначатися на продукції  $\text{O}_2^-$  [12,17]. При цьому звертає на себе увагу той факт, що пригнічення iNOS практично не позначається на рівні вироблення  $\text{O}_2^-$  інтактними СЗ, що, вочевидь, пов'язано з незначною функціональною активністю цього ферменту поза

умовами запального процесу.

Збільшення утворення  $\text{O}_2^-$  за умов введення неселективного інгібітору NOS L-NAME та селективного інгібітору nNOS 7-NI, очевидно, відбиває здатність конституційних NOS регулювати продукцію супероксиду, тобто виконувати протективну роль щодо накопичення та пошкоджуючої дії цього радикала.

Примітно, що продукція  $\text{O}_2^-$  у СЗ з експериментальним ТС дещо по-іншому реагує на зміни функціональної активності NOS.

Так, якщо при введенні L-NAME знижується вироблення  $\text{O}_2^-$  мікросомальним ЕТЛ у тканинах СЗ з відтвореним ТС – до  $14.12 \pm 0.28$  нмоль/г·с (на 8.6%,  $p < 0.05$ ), та при застосуванні селективного інгібітору nNOS 7-NI величина вказаного показника збільшується – до  $17.29 \pm 0.25$  (на 11.9%,  $p < 0.01$ ).

Введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину призводить до зменшення продукції  $\text{O}_2^-$  мікросомальним ЕТЛ у тканинах СЗ з відтвореним ТС – до  $13.7 \pm 0.36$  нмоль/г·с (на 11.3%,  $p < 0.02$ ).

Таким чином, у тканинах СЗ за умов ТС nNOS справляє протективну дію щодо продукції  $\text{O}_2^-$  мікросомальним ЕТЛ, у той час як активність iNOS сприяє їй.

Введенні L-NAME істотно не позначається на виробленні  $\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ у тканинах СЗ з відтвореним ТС.

У той же час, застосування селективного інгібітору nNOS 7-NI збільшує величину цього показника – до  $16.98 \pm 0.27$  (на 5.7%,  $p < 0.05$ ).

Введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину, навпаки, призводить до зменшення продукції  $\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ у тканинах СЗ з відтворенням ТС – до  $14.55 \pm 0.32$  нмоль/г·с (на 9.5%,  $p < 0.01$ ).

Тобто, підтверджуються відмінності в ефектах nNOS та iNOS: функціонування першої супроводжується обмеженням продукції  $\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ у СЗ з відтворенням ТС, а другої – сприяє цьому процесу.

Примітно, що введення білим щурам субстрату NOS L-аргініну не тільки не сприяє збільшенню продукції  $\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ у СЗ з відтворенням ТС, але й обмежує цей процес. Так, вироблення  $\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ за цих умов зменшується – до  $15.02 \pm 0.26$  нмоль/г·с (на 6.5%,  $p < 0.02$ ).

Відомо, що L-аргінін поряд з тетрагідробіоптерином попереджають роз'єднання переносу електронів в оксигеназних ферментах, унаслідок чого кисень стає єдиним акцептором електронів, запобігаючи тим самим утворенню  $\text{O}_2^-$  [12,17].

Введення білим щурам субстрату NOS L-аргініну не тільки не сприяє збільшенню продукції  $\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ у СЗ з відтворенням ТС, але й обмежує цей процес.

Застосування скевенджеру пероксинітриту (L-селенометіоніну) обмежує у СЗ з відтворенням ТС гіперпродукцію  $\text{O}_2^-$  мітохондріями – до  $14.47 \pm 0.35$  нмоль/г·с (на 10.0%,  $p < 0.01$ ).

Обмеження вироблення  $\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ при дії L-селенометіоніну, очевидно, відбиває здатність пероксинітриту пригнічувати біоенергетичні процеси у клітинах (інактивувати НАДН- та сукцинат-залежні мітохондріальні ферментні комплекси (МФК), руйнувати FeS-кластери, нітрувати аконітазу, окиснювати тіолові групи аденіннуклеотидтрансферази та креатинкінази) [14]. Порушення функціонування мітохондріального ЕТЛ (особливо МФК-I) вважаються ключовими чинниками гіперпродукції  $\text{O}_2^-$  внутрішньою мембраною мітохондрій [11,14].

### Висновки

1. Зміни продукції супероксидного аніон-радикала мікросомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами у клітинах інтактної нижньощелепної слинної залози залежать від функціональної активності конституційних NO-синтаз. Введення неселективного інгібітору NOS L-NAME та селективного інгібітору nNOS 7-NI знижує вироблення  $\text{O}_2^-$  мікросомальним ЕТЛ у тканинах інтактних СЗ та збільшує його продукцію мітохондріальним ЕТЛ. Введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину, L-аргініну та скевенджеру пероксинітриту L-селенометіоніну істотно не впливає на цей процес.

2. Відтворення травматичного сіалоаденіту призводить до збільшення вироблення клітинами ушкодженої нижньощелепної слинної залози  $\text{O}_2^-$  у мітохондріальному електронно-транспортному ланцюзі, але істотно не впливає на його продукцію у мікросомальному.

3. Гіперпродукція  $\text{O}_2^-$  мітохондріальним і мікросомальним електронно-транспортними ланцюгами у клітинах нижньощелепної слинної залози за умов травматичного сіалоаденіту пов'язана з функціонуванням індукційної ізоформи NO-синтази. Застосування селективного інгібітору iNOS (аміногуанідину) попереджує збільшення вироблення  $\text{O}_2^-$ , введення 7-NI підвищує вироблення супероксиду, що вказує на роль nNOS у попередженні за цих умов гіперпродукції супероксидного аніон-радикала мітохондріями та мікросомами.

4. Застосування L-аргініну та скевенджеру пероксинітриту L-селенометіоніну обмежує гіперпродукцію  $\text{O}_2^-$  мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом у клітинах нижньощелепної слинної залози за умов травматичного сіалоаденіту.

### Література

1. Бабина О.А. Источники активных форм кислорода в тканях ротовой полости в норме и при патологии / О.А. Бабина, В.В. Бондаренко, М.А. Гранько [и др.] // Стоматология. – 1999. – Т. 78, № 5. – С. 9-11.
2. Дробінська О. Вплив L-аргініну на ураження в слизовій оболонці шлунка, спричинені серотоніном / О. Дробінська, Л. Остапченко, О. Цирюк [та ін.] // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. – 2004. – Вип. 38. – С. 201-204.
3. Лесовая И.Г. Частота неопухолевых заболеваний слюнных желез в пределах центрального и восточного регионов Украины / И.Г. Лесовая, А.А. Тимофеев // Совр. стоматология. – 2000. – № 2. – С. 67-70.
4. Пат. 28311 Україна, МПК А61В 5/03. Спосіб виготовлення моделі травматичного сіалоаденіту підщелепної залози / Чулак Л.Д., Залевська В.А., Шутурмінський В.Г., Чулак О.Л., Чулак Ю.Л.; заявник і патентовласник Залевська В.А. – Заявка № u200705666; Заявл. 22.05.2007; Опубл. 10.12.2007, Бюл. № 20.
5. Рыбалов О.В. Функционально-морфологическая перестройка околушных и поднижнечелюстных слюнных желез на этапах развития сиалоаденита / О.В. Рыбалов, Л.М. Саяпина // Вестн. стоматол. – 1996. – № 2. – С. 290-292.
6. Цебржинский О.И. Дифференцированное спектрофотометрическое определение продукции супероксида в тканях НСТ-тестом / О.И. Цебржинский // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2002. – Т. 2, №1. – С.96-97.
7. Клініка та лікування сіалоаденітів / [Чулак Л.Д., Левицький А.П., Залевська В.А., Шутурмінський В.Г.]. – Чернівці: Прут, 2006. – 114 с.
8. Cal C. Decrease in salivary secretion by radiation mediated by nitric oxide and prostaglandins / C. de la Cal, A. Lomniczi, C.E. Mohn [et al.] // Neuroimmunomodulation. – 2006. – V.13, №1. – P. 19-27.
9. Kathy K. NAD(P)H oxidase: Role in cardiovascular biology and disease / K. Kathy // Circ. Res. – 2000. – V.86. – P.494-502.
10. Laude K. NO produced by endothelial NO synthase is a mediator of delayed preconditioning-induced endothelial protection / K. Laude, J. Favre, C. Thuillez [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2003. – V.284, №6. – P. H2053-H2060.
11. Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species / M.P. Murphy // Biochem. J. – 2009. – V. 417. – P. 1-13.
12. Pou S. Mechanism of superoxide generation by neuronal nitric-oxide synthase / S. Pou, L. Keaton, W. Surichamorn, G.M. Rosen // J. Biol. Chem. – 1999. – V. 274, №14. – P. 9573-9580.



13. Soinila J. Nitric oxide synthase in human salivary glands / J. Soinila, K. Nuorva, S. Soinila // Histochem. Cell Biol. – 2006. – V. 125, №6. – P. 717-723.
14. Szabó S. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics / C. Szabó, H. Ischiropoulos, R. Radi // Nature Rev. – 2007. – V. 6. – P. 662-680.
15. Takeuchi K. Role of endogenous nitric oxide (NO) and NO synthases in healing of indomethacin-induced intestinal ulcers in rats / K. Takeuchi, R. Hatazawa, M. Tanigami [et al.] // Life Sci. – 2007. – V. 80, №4. – P. 329-336.
16. Uğar-Cankal D. A multifaceted molecule, nitric oxide in oral and periodontal diseases / D. Uğar-Cankal, N. Ozmeric // Clin. Chim. Acta. – 2006. – V. 366, №1-2. – P. 90-100.
17. Xia Y. Superoxide generation from endothelial nitric-oxide synthase: A  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent and tetrahydrobiopterin regulatory process / Y. Xia, A.-L. Tsai, V. Berka, J.L. Zweier // J. Biol. Chem. – 1998. – V. 273, №40. – P. 25804-25808.

### Реферат

NO-ЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОДУКЦИИ СУПЕРОКСИДНОГО АНИОН-РАДИКАЛА В НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗАХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТРАВМАТИЧЕСКОМ СИАЛАДЕНИТЕ

Коваленко А.В., Костенко В.А.

Ключевые слова: травматический сиалоаденит, слюнные железы, супероксидный анион-радикал, оксид азота, NO-синтазы, пероксинитрит.

В эксперименте на 30 белых крысах исследована продукция супероксидного анион-радикала ( $\text{O}_2^-$ ) в клетках нижнечелюстных слюнных желез (СЗ) в условиях экспериментального травматического сиалоаденита и изменений функционального состояния NO-синтаз. Выявлено, что изменения продукции  $\text{O}_2^-$  микросомальной и митохондриальной электронно-транспортными цепями в интактной нижнечелюстной слюнной железе зависят от функциональной активности конституционных NO-синтаз. Гиперпродукция  $\text{O}_2^-$  митохондриальной и микросомальной электронно-транспортными цепями в клетках нижнечелюстной слюнной железы в условиях травматического сиалоаденита связана с функционированием индуцибельной изоформы NO-синтазы. Применение L-аргинина и сквенджера пероксинитрита L-селенометионина ограничивает гиперпродукцию  $\text{O}_2^-$  митохондриальной электронно-транспортной цепью в клетках поврежденной нижнечелюстной слюнной железы.

### Summary

NO-DEPENDENT CHANGES IN SUPEROXIDE ANION-RADICAL PRODUCTION IN SUBMANDIBULAR SALIVARY GLANDS UNDER EXPERIMENTAL TRAUMATIC SIALADENITIS

Kovalenko A.V., Kostenko V.A.

Key words: traumatic sialadenitis, salivary gland, superoxide anion radical, nitric oxide, NO-synthases, peroxynitrite.

Superoxide anion radical production ( $\text{O}_2^-$ ) in the cells of submandibular glands under experimental traumatic sialadenitis and changed functional status of NO-synthases has been studied in experiment on 30 white rats. We have found  $\text{O}_2^-$  production by microsomal and mitochondrial electron transport chain in intact submandibular salivary gland depends on functional activity of the constitutional NO-synthases.  $\text{O}_2^-$  hyperproduction by mitochondrial and microsomal electron-transport chain in the cells of the submandibular salivary gland under traumatic sialadenitis is connected with the functioning of inducible isoform of NO-synthase. L-arginine and peroxynitrite scavenger L-selenomethionine administration limits  $\text{O}_2^-$  hyperproduction by mitochondrial electron transport chain in damaged mandibular salivary gland.

УДК 616.33/.342-002.44-005.1-08-092

Кононенко Н.М., Землянський К.В.

### ДЕСИНХРОНОЗ ТА ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВІ УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА: ЕФЕКТ ЕНДОГЕННОГО МЕЛАТОНІНА

Національний фармацевтичний університет МОЗ України, м. Харків

*Десинхроноз викликав формування виразок шлунка у активних щурів, які отримували ін'єкції фізіологічного розчину. У пасивних у тесті «відкрите поле» щурів при зміщенні світлового режиму виразкоутворення не виявлено. У активних щурів, які отримували ін'єкції мелатоніна в дозах 1 і 2 мг/кг в світлий і темний час доби, зсув світлового режиму не викликав формування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка.*

Ключові слова: виразкоутворення, десинхроноз, мелатонін.

В даний час все більшої актуальності набуває проблема зсуву біологічних ритмів організму людини - джетлаг (англ. jet lag - синдром зміни часового поясу) або десинхроноз [4]. Чинники, що викликають порушення нормального біологічного ритму різні: позмінний або вахтовий режим роботи, перельоти на далекі від-

стані через один або кілька часових поясів, перехід на літній час і інші причини сприяють розвитку десинхронозу. Зрушення біологічних ритмів призводить до пригнічення активності людини, уповільнення розумової діяльності, порушень нормального ритму сну та неспання (що, в свою чергу, є важливим чинником розви-

тку десинхронозу» [8]. Все це визначає формування різних вісцеральних порушень [6], включаючи ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка.

За даними літератури, епіфіз може залучатися до стресорної відповіді [3]. Зокрема, виявлено паралелізм між фазними змінами в реакції на стрес та активністю епіфіза. Це дозволяє припустити, що в епіфізі секретуються біологічно активні сполуки, які відіграють важливу роль у розвитку стресу та зсуві біологічних ритмів. Однією з таких сполук є мелатонін, основна кількість якого виробляється в клітинах епіфіза - пінеалоцитах. Утворення цього гормону підпорядковане чіткому добовому періодизму і залежить від зовнішньої освітленості. За словами провідного російського геронтолога професора Анісімова В.М., «если эпифиз уподобить биологическим часам организма, то мелатонин можно уподобить маятнику, который обеспечивает ход этих часов. Снижение амплитуды его колебаний приводит к их остановке» [1]. Відомо, що мелатонін можна використовувати для корекції добових ритмів, зміщених різними впливами [2].

Різні лінії щурів характеризуються різною стійкістю до емоційного стресу [5]. Індивідуальна стійкість до стресу відрізняється і у представників одного виду тварин. Для прогнозування індивідуальної стійкості до емоційного стресу у щурів найбільш часто використовують тест «відкрите поле» (ВП).

Метою дослідження було вивчення впливу екзогенного мелатоніна на виразкоутворення в шлунку щурів з різною активністю у ВП, які утримуються в умовах зміщеного світлового режиму.

## Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведені на 172 статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г. Тварин утримували в клітках (по 5 осіб у кожній) у приміщеннях зі штучним освітленням (12 год світло і 12 год темрява з сутінковим червоним світлом) при 22-26° С в умовах вільного доступу до води та їжі. Після доставки у лабораторію всі щури протягом 5 діб (адаптація до лабораторних умов) перебували в умовах природного світлового режиму (8.00-20.00 - світло, 20.00-8.00 - темрява).

На 6-у добу спонтанну поведінку щурів досліджували у ВП протягом 5 хв. ВП являло собою майданчик (57х57 см), обмежений стінками висотою 43 см, в дні якого було просвердлено 9 отворів (діаметр 2,5 см). Він був розділений на 16 центральних та 20 периферичних квадратів і зверху освітлений лампою (100 Вт). Реєстрували латентні періоди 1-го руху і виходу в центр ВП, число пересічених квадратів (амбуляції) і вертикальних стійок на периферії і в центрі ВП, час грумінга (с) і число досліджених у ВП об'єктів. Розраховували індекс активності (ІА) щурів у ВП:  $(АП + АЦ) / ЛП_1 + ЛЦ$ , де АП та АЦ - число пересічених квадратів на периферії і в центрі ВП; ЛП<sub>1</sub> і ЛЦ - латентні періоди першого руху і виходу в центр ВП. Тестування у ВП дозволило виявити 62 активних, 63 пасивних і 47 проміжних за активністю щурів (табл.). Надалі в експерименті використовували тільки активних і пасивних у ВП тварин. Протягом наступних 10 діб одні щури перебували в умовах природного світлового режиму (8.00-20.00 - світло, 20.00-8.00 - темрява), а інші - в умовах зміщеного світлового режиму (8.00-20.00 - темрява, 20.00-8.00 - світло). Тварини щодня отримували внутрішньоочеревинні ін'єкції 1 мл фізіологічного розчину або

мелатоніна (1 мг/кг або 2 мг/кг в 1 мл фізіологічного розчину). Годування тварин, прибирання клітин, а також експериментальні впливи проводили в 13.00 або 01.00.

По закінченню експерименту (17 доба) проводили евтаназію шляхом передозування ефірного наркозу. Шлунок розтинали впродовж великої кривизни та промивали кілька разів теплим (37°С) ізотонічним розчином натрію хлориду. Ульцерогенний ефект оцінювали макроскопічно за допомогою бінокулярної лупи при яскравому освітленні з визначенням частоти (процент тварин з наявністю виразок від загального числа тварин), численності (кількість виразок на 1 тварину) та площі виразок слизової оболонки шлунка. Ступінь виразкового ушкодження проводили із застосуванням системи балів: 0 - відсутність видимих ушкоджень; 1 - наявність набряку, чи крововиливів, 1-3 невеликі виразки; 2 - кілька (більш ніж 3) невеликих виразок чи 1 виразка значних розмірів; 3 - виразка значних розмірів (діаметр до 4 мм); 4 - кілька великих виразок; 5 - проривна виразка [9]. Потім у кожній групі підраховували суму балів, з якої виводили середню арифметичну величину, яка характеризувала середній ступінь виразки у групі. Крім того, у групі розраховували виразковий індекс (ВІ) за формулою:

$$ВІ = \frac{\text{ступінь виразки} \cdot \% \text{ твари з виразками}}{100}$$

Отримані дані обробляли за допомогою t-критерію Ст'юдента.

## Результати та їх обговорення

У активних у ВП щурів, що утримувалися в умовах природного світлового режиму та отримували ін'єкції фізіологічного розчину в світлий час доби, нами виявлено ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка. ВІ склав 0,49. Це могло бути пов'язано з індивідуальними характеристиками тварин і з умовами їх утримання та розвитку в умовах виведення. У щурів, які отримували ін'єкції мелатоніна в дозах 1 або 2 мг/кг в світлий і темний час доби ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка не виявлені.

Таблиця  
Параметри поведінки щурів у ВП ( $\bar{X} \pm x$ , n=10)

Показник		Активні щури (n=62)	Проміжні щури (n=47)	Пасивні (n=63)
Індекс активності		2,6±0,2	0,8±0,1	0,3±0,1
Число	периферичних стійок	16,3±0,6	15,1±0,5	10,8±0,4
	центральних стійок	1,1±0,1	0,6±0,1	0,3±0,1
	досліджень об'єктів	9,0±0,3	7,8±0,2	4,9±0,2
Грумінг, с		10,1±0,5	12,2±0,3	14,9±0,4

У пасивних щурів, яких утримували при природному світловому режимі і отримували ін'єкції фізіологічного розчину, ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка не виявлені. Не виявлено виразкоутворення в шлунку пасивних щурів, яких утримували в умовах природного світлового режиму та отримували мелатонін у дозі 1 мг/кг в світлий і темний час доби. Введення мелатоніна в дозі 2 мг/кг в темний час доби призводило до формування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка у пасивних щурів (ВІ

0,6).

Такий ефект міг бути обумовлений декількома причинами. По-перше, щурів, яких утримували в умовах природного світлового режиму, не піддавали впливу будь-яких несприятливих зовнішніх чинників (зокрема, десинхронозу). По-друге, рівень ендogenous мелатоніна в плазмі крові тварин у темряві набагато вище, ніж у світлий час. Тому введення додаткової кількості екзогенного гормону щурам в темний час доби могло бути ульцерогенним чинником. Отримані результати узгоджуються з даними наших попередніх досліджень: екзогенний мелатонін запобігає гіпертрофії надниркових залоз та формуванню виразкових уражень шлунка у щурів при емоційному стресі [7]. Однак введення мелатоніна інтактним тваринам призводить до виразкоутворення в шлунку і гіпертрофії надниркових залоз (змін, характерних для стресу).

Зсув світлового режиму призводив до вираженого виразкоутворення в шлунку активних щурів, що отримували фізіологічний розчин в темний час доби (ВІ 3,0). Таким чином, у щурів, що утримувалися в умовах як природного, так і зміщеного світлового режиму, ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка були виявлені при проведенні експериментів у світлий для тварин час доби. У темряві ерозивно-виразкові ураження шлунка не виявлено ні у контрольних щурів, ні у тварин, які зазнали десинхронозу.

Вміст ендogenous мелатоніна в плазмі крові мінімальний в денний час і максимальний вночі. Таким чином, можна припустити, що виразкоутворення в шлунку під впливом десинхронозу не відбувається при високому вмісті ендogenous мелатоніна в плазмі крові.

У активних щурів, які отримували ін'єкції мелатоніна в дозах 1 і 2 мг/кг в світлий і темний час доби, зсув світлового режиму не викликав формування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка. Таким чином, введення екзогенного мелатоніна повністю попереджало виразкоутворення в шлунку у активних щурів в умовах десинхронозу.

У пасивних у ВП тварин, що утримуються в умовах зміщеного світлового режиму, ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка не виявлені.

### Висновки

1. Зсув світлового режиму призводить до формування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка у активних у відкритому полі щурів.

2. Екзогенний мелатонін має протективну дію на слизову оболонку шлунка у активних щурів, підданих десинхронозу.

### Література

1. Анисимов В.Н. Мелатонин — роль в организме, применение в клинике / Анисимов В.Н. — СПб.: «Система», 2007. — 40 с.
2. Арушанян Э.Б. Физиологические и фармакологические особенности эпифизарных пептидов / Э.Б. Арушанян, Л.Г. Арушанян, И.А. Симонов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2001. — Т. 64, № 4. — С.73–79.
3. Арушанян Э.Б. Хронофармакология на рубеже веков / Арушанян Э.Б. — Ставрополь: Изд-во СГМА, 2005. — 576 с.
4. Ежов С.Н. Хронорезистентность, биоритмы и функциональные резервы организма в фазах десинхроноза при временной адаптации / С.Н. Ежов, С.Г. Кривошеков // Бюлл. сиб. отд. АМН. — 2004. — № 4. — С. 78-85.
5. Коваленко Р.И. Структура пинеалоцитов крысы при стрессе и после унилатеральных интраназальных введений окситоцина / Р.И. Коваленко, Д.А. Сибаров, И.Н. Павленко [и др.] // Рос. физиол. журнал. — 1997. — Т. 83, № 8. С. 87-93.
6. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина. / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. — М.: Триада — X, 2000. — 488 с.
7. Кононенко Н.М. Патогенетичне обґрунтування доцільності застосування антиоксидантів при виразковій хворобі шлунка / Н.М. Кононенко // Запорожский медицинский журнал. — 2007. — № 6 (45). — С. 132-134.
8. Кривошеков С.Г. Профилактика и прогнозирование десинхронозов / С.Г. Кривошеков, В.А. Матюхин, А.Н. Разумов, В.М. Труфакин. — М.: Новосибирск: Изд-во «СО РАМН», 2003. — 56 с.
9. Яковлева Л.В. Экспериментальне вивчення нових противиразкових препаратів /Л.В. Яковлева, Г.В. Оболенцева, Л.П. Брюзгінова // Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова — К.: Авіцена, 2001. — С. 321–333.

### Реферат

**ДЕСИНХРОНОЗ И ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА: ЭФФЕКТ ЭКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА**

Кононенко Н.Н., Землянский К.В.

Ключевые слова: язвообразование, десинхроноз, мелатонин.

Десинхроноз вызывал формирование язв желудка у активных крыс, получавших инъекции физиологического раствора. У пассивных в тесте «открытое поле» крыс при смещении светового режима язвообразование не выявлено. У активных крыс, получавших инъекции мелатонина в дозах 1 и 2 мг/кг в светлое и темное время суток, смещение светового режима не вызывало формирования эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка.

### Summary

**DESYNCHRONOSIS AND EROSION AND ULCERATIVE LESIONS OF GASTRIC MUCOSA: EFFECT OF EXOGENOUS MELATONIN**

Kononenko N.N., Zemlyanskiy K.V.

Key words: ulceration, desynchronosis, melatonin.

Desynchronosis caused the formation of gastric ulcers in active rats which were given the injections of saline. In passive rats in the open field test under the deviation of light regime no ulceration was detected. In active rats which were given melatonin injection in doses of 1 and 2 mg/kg in light and dark periods of day, the deviation of light regimen conditions did not cause the formation of gastric erosive-ulcerative lesions.

УДК616.36-099:615.212-06:612.128]-092.9

Крижна С.І.

### ВМІСТ ЦИТОЛІТИЧНИХ ФЕРМЕНТІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПОРФІРИНОПАТІЇ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

*Метою роботи була оцінка ступеню впливу предукталу на вміст цитолітичних ферментів - маркерів пошкодження печінки в умовах порушеного порфіринового обміну. Дослідження проведено на безпородних білих щурах-самцях, у яких їх викликали на тлі гепатиту порушення порфіринового обміну шляхом бензольної інтоксикації. Визначали проміжні та кінцеві показники синтезу гему в плазмі крові та печінці: АЖ та ПБГ, КП і ПП; та маркери пошкодження клітин печінки: АлАТ, АсАТ, ЛФ, тимолову пробу. Запропоновано застосування предукталу, який стабілізує енергетичний метаболізм в клітинах. Доведено, що порушення порфіринового обміну викликає гостре токсичне ураження печінки, про що свідчили зростаючі показники активності в плазмі крові щурів індикаторів цитолізу, холестази і паренхімального запалення. Встановлено, що профілактичне введення предукталу протягом 7 днів до моделювання гострого бензольного гепатиту достовірно зменшувало активність як цитолітичних ферментів, так і показник тимолової проби. Найкращий коригуючий вплив предукталу мав на показники активності АлАТ, АсАТ, ЛФ та тимолової проби у групах тварин, яким його вводили одночасно як з профілактичною, так і з лікувальною метою.*

**Ключові слова:** порфіринопатія, гепатит, цитолітичні ферменти, щури, предуктал.

*Робота виконана у рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету «Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування у медичній практиці» (№ держ. реєстр. 010300909418).*

#### Вступ

Останнім часом велику увагу клініцистів привертає група захворювань з загальною назвою порфірії, головною ланкою патогенезу яких є порушення одного з 8-ми етапів синтезу гему і, як наслідок, накопичення його проміжних продуктів. Подібні порушення виникають в будь-яких клітинах організму, але спираючись на той факт, що переважна доля гемовмісних молекул синтезується в кістковому мозку або печінці, розрізняють печінкову або еритропоетичну форми порфірій [12, 14]. Це, в свою чергу, обумовлює той факт, що будь-які патологічні процеси в печінці (запальні або токсичні) можуть приводити до різноманітних клінічних проявів порфіринопатій, що підтверджено клініцистами різних спеціалізацій: терапевтами, невропатологами, дерматологами та іншими [11, 14]. Наразі існує певний перелік лікарських засобів, побічними ефектами яких є гепатотоксичне ураження печінки та порушення при цьому процесів синтезу гему [7, 13, 15]. Безперервно зростаюча кількість повідомлень про дію багатьох лікарських препаратів свідчить про те, що медикаментозні ураження печінки стають однією з найважливіших проблем гепатології [4, 7, 12] та визначають напрямок пошуку нових безпечних засобів. Застосування предукталу, який стабілізує енергетичний метаболізм в клітинах та підтримує належний рівень аденозинтрифосфату всередині клітин [5, 10], в умовах порушеного порфіринового обміну є патогенетично обґрунтованим засобом фармакотерапії порфірії. Тому метою роботи була оцінка ступеню впливу предукталу на вміст цитолітичних ферментів (маркерів пошкодження печінки в умовах порушеного порфіри нового обміну).

#### Методи дослідження

Дослідження проведено на 30-ти безпородних білих щурах-самцях масою 280-320 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Методом рандомізації щурів поділили на 5 груп по 6 тварин у кожній: 1 -ша група - інтактні тварини; 2-5 групи - тварини з гострим порушенням порфіринового обміну на

тлі гепатиту. Щурам 3-ї групи вводили предуктал 7 днів до моделювання бензольного гепатиту. Щурам 4-ї групи 7 днів після моделювання гепатиту (лікування). Тваринам 5-ї групи предуктал вводили 7 днів до та 7 днів після моделювання гострого гепатиту. Порушення порфіринового обміну викликали підшкірними ін'єкціями бензолу [6] дозами із розрахунку 0,1 мл на 1 кг маси тварини кожен день протягом тижня (7 днів). У інтактних щурів і щурів з бензольним гепатитом та порушеним порфіриновим обміном визначали в плазмі крові і в печінці рівень  $\delta$ -амінолевулінової кислоти (АЛК) та порфобіліногену (ПБГ), рівень ефіророзчинних порфіринів: копропорфірину (КП) і протопорфірину (ГШ). Рівень АЛК та ПБГ визначали в безбілковому центрифугаті за допомогою іонообмінної хроматографії. Кінцеве вимірювання АЛК та ПБГ проводили вимірюванням інтенсивності коліру їх продуктів в реакції з ртутним реактивом Ерліха. Оптичну щільність кінцевих продуктів АЛК та ПБГ знімали на спектрофотометрі «Specord UV VIS» (Германія, 1999) після 15 хвилинної витримки з реактивом Ерліха. Рівень копропорфіринів та протопорфіринів визначали за методикою Koskelo. Фотометрію солянокислих розчинів цих речовин проводили на спектрофотометрі «Specord UV VIS» (Германія, 1999) [1, 2, 8].

Після завершення досліду тварин декапітували. Для досліджень маркерів пошкодження клітин печінки: аланін- і аспартатамінотрансферази (АлАТ, АсАТ), а також лужної фосфатази (ЛФ), тимолову пробу [2] використовували плазму крові, де визначали активність означених ферментів. Предуктал розводили фізіологічним розчином та вводили підшкірно 1 раз на добу в дозі 1 мг/кг.

Усі маніпуляції на тваринах проводили під етамінал-натрієвим наркозом (60 мг/кг підшкірно), згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986) [3]. Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету статистичного аналізу електронних таблиць Excel. Розраховували



середні значення показників та стандартну помилку (s). Вірогідність різниць поміж середніми визначали за t-критерієм Ст'юденту та оцінювали на рівні значності не менше 95% ( $p < 0,05$ ) [9].

### Результати й обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що порушення порфіринового обміну у щурів (введення бензолу) викликало достовірне підвищення активності АлАТ і АсАТ у плазмі їх крові - у 5 та 2,6 рази відповідно ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними тваринами. Зростання активності АлАТ і АсАТ в плазмі крові тварин вказує на розвиток цитолітичного процесу в їх печінці: оскільки дані ферменти розташовані в клітинах печінкової паренхіми і при їх некротичному ушкодженні виходять у кров. У щурів контрольної групи з експериментальним гепатитом відмічено підвищення активності ЛФ у 1,8 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними тваринами, що може бути ознакою розвитку внутрішньопечінкового холестазу. Також відмічено зростання тимолової проби в 3 рази ( $p < 0,05$ ) у тварин з бензолним гепатитом (контрольна група) порівняно з інтактними. Ці дані можна пояснити розвитком запального процесу, що супроводжує ураження паренхіми печінки (табл. 1, 2).

У групі тварин, яким з профілактичною метою протягом 7 днів до моделювання гострого порушення порфіринового обміну вводили предуктал, активність АлАТ, АсАТ, ЛФ та показник тимолової проби зменшились, відповідно, в 1,9, 1,7, 1,3 та 1,6 рази ( $p < 0,05$ ). При згодовуванні предукталом тваринам 4-ї та 5-ї

дослідних груп спостерігалось зменшення активності АлАТ, АсАТ, ЛФ і показників тимолової проби практично до норми, що свідчить про відновлення білоксинтезувальної, ферментативної функцій печінки, а також про зниження запального процесу.

Таким чином, отримані результати свідчать про цитопротекторну дію предукталу, яка найбільш виражена при введенні препарату з лікувальною та, одночасно, профілактичною і лікувальною метою тваринам з порушеним порфіриновим обміном. Одержані нами дані узгоджуються з результатами інших дослідників щодо з'ясування ролі предукталу при хворобах печінки [7].

### Висновки

1. Порушення порфіринового обміну викликає гостре токсичне ураження печінки, що супроводжувалося зростанням активності в плазмі крові щурів індикаторів цитолізу, холестазу і паренхімального запалення.

2. У групі тварин, яким з профілактичною метою протягом 7 днів до моделювання гострого бензолного гепатиту вводили предуктал, активність цитолітичних ферментів та показник тимолової проби достовірно зменшувались.

3. Найкращий коригуючий вплив предуктал мав на показники активності АлАТ, АсАТ, ЛФ та тимолової проби у групах тварин, яким його вводили одночасно як з профілактичною, так і з лікувальною метою.

Таблиця 1  
Активність АлАТ, АсАТ і ЛФ у плазмі крові білих щурів

Групи тварин	АлАТ од./л	АсАТ од./л	ЛФ од./л
1 група інтактні тварини	88±3,5	115±5,3	492±15,0
2 група - тварини з порушенням порфіринового обміну (бензолний гепатит)	423±12,3*	315±4,9*	935±13,8*
3 група тварини з порушенням порфіринового обміну (бензолний гепатит) + предуктал з профілактичним введенням	223±15,6**	189±21,5**	695±14,5**
4 група тварини з порушенням порфіринового обміну (бензолний гепатит) + предуктал лікувальне введення	92±11,2**	143±10,4**	583±15,2**
5 група тварини з порушенням порфіринового обміну (гепатит) + предуктал з профілактичним і лікувальним введенням	91,6±13,4**	138±10,1**	538±16,7**

Примітка: \* -  $p < 0,05$  по відношенню до інтактної групи щурів

\* -  $p < 0,05$  по відношенню до 2-гої групи щурів

-  $p < 0,05$  по відношенню до 2-гої групи щурів

Таблиця 2  
Тимолова проба у плазмі крові білих щурів

Групи тварин	Тимолова проба Од. 8-Н
1 група інтактні тварини	0,83±0,16
2 група - тварини з порушенням порфіринового обміну (гепатит)	2,48±0,11*
3 група тварини з порушенням порфіринового обміну (гепатит) + предуктал з профілактичним введенням	1,43±0,17**
4 група тварини з порушенням порфіринового обміну (гепатит) + предуктал лікувальне введення	1,16±0,13**
5 група тварини з порушенням порфіринового обміну (гепатит) + предуктал з профілактичним і лікувальним введенням	0,91±0,32

### Література

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. - К.: МОЗ України, Державний фармакологічний центр, 2001. - 527 с.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической и лабораторной диагностике / Камышников В.С. - М., 2004. - 834 с.
3. Кожем'якін Ю.М. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова. - К.: Авіцена, 2002. - 156 с.

4. Мур М.Р. Порфирии / М.Р. Мур // Гематол. и трансфузиол. - 1994. - №6. - С. 28-37.
5. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / [Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др.]. - М. : «Слово», 2006. - 556 с.
6. Петренко А.Ю. Внутривенное введение эмбриональных нервных клеток крысам с хроническим отравлением бензолом / А.Ю.Петренко, Г.А.Ковалев, И. Грищенко // Проблемы криобиологии. - 2005. - Т.5, №1. -С. 71-78.
7. Полунина Т.В. Медикаментозные гепатиты / Т.В.Полунина, И.В.Маев // Фарматека. - 2006. - № 12 (127). - С. 63-71.
8. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч.3. Клиническая биохимия: Учеб. пособие / [М.А.Базарнова, З.П.Гетте, Л.И.Кальнова и др. ] ; Под ред. проф. М.А.Базарновой, проф. В.Т.Морозовой. -2-е изд., перераб. и доп. - К. : Вища шк., 2000. - 319 с.
9. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабиш. - К. : «Морион», 2000. - 320с.
10. Сыркин А.Л. Антиишемические препараты метаболического действия / А.Л.Сыркин, А.В. Добровольский // Consilium Medicum. - 2002. - Т.4, №11. - 572-575.
11. Ткачишин В.С. Професійні захворювання опорно-рухового апарату та прилеглих структур, спричинені впливом ряду шкідливих виробничих факторів. Лекція 6. Фізическіе, хіміческіе і біологіческіе фактори в процесіе производственої діяльності / В.С. Ткачишин // Український ревматологічний журнал. - 2006. - № 2(24). - С.26-29.
12. Bont A. Acute hepatic porphyria and its neurological syndrome / A.Bont, A.J.Steck, V.A. Meyer // Schweiz. Med. Wochenschr. - 1996. - V. 126, №1. - P.6-14.
13. Cullinan S.B. Nrf2 is a direct PERK substrate and effector of PERK-dependent cell survival / S.B.Cullinan, D.Zhang, M.Hannink [et al.] // Mol. Cell. Biol. - 2003. -V.23. - P.7198-7209.
14. Desnick R.J. Congenital erythropoietic porphyria: advances in pathogenesis and treatment. / R.J.Desnick, K.H. Astrin // Br J Haematol. Jun. - 2002. - №117(4). - P.779-795.
15. Kirkman H.N. Mechanisms of protection of catalase by NADPH: kinetics and stoichiometry / H.N.Kirkman, M.R.Ferraris, G.F. Gaetani // J. Biol. Chem. - 1999. - №20. - P. 13908-13914.

### Резюме

КОЛИЧЕСТВО ЦИТОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОРФИРИНОПАТИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ  
Крыжная С.И.

Ключевые слова: порфиринопатия, гепатит, цитолитические ферменты, крысы, предуктал.

Целью работы была оценка степени влияния предуктала на количество цитолитических ферментов - маркеров повреждения печени в условиях нарушенного порфиринового обмена. Исследования проведены на беспородных белых крысах-самцах, у которых вызывали на фоне гепатита нарушения порфиринового обмена путем бензольной интоксикации. Определяли промежуточные и конечные показатели синтеза гема в плазме крови и печени: АЛК и ПБГ, КП и ПП; и маркеры повреждения клеток печени: АлАТ, АсАТ, ЛФ, тимоловую пробу. Предложено использование предуктала, который стабилизирует энергетический метаболизм в клетках. Установлено, что нарушения порфиринового обмена вызывает острое токсическое поражение печени, о чем свидетельствовали повышенные показатели активности в плазме крови крыс индикаторов цитолиза, холестаза и паренхимального воспаления. Установлено, что профилактическое введение предуктала на протяжении 7 дней до моделирования острого бензольного гепатита достоверно уменьшало активность как цитолитических ферментов так и показателей тимоловой пробы. Наилучшее коррегирующее влияние предуктал оказал на показатели активности АлАТ, АсАТ, ЛФ и тимоловой пробы в группах животных, которым его вводили одновременно как с профилактической, так и с лечебной целью.

### Summary

CONCENTRATION OF CYTOLYTIC ENZYMES IN BLOOD PLASMA OF WHITE RATS WITH EXPERIMENTAL PORPHYRINOPATHY AND THEIR CORRECTION.

Kryzhnaya S.I.

Keywords: porphyrinopathy, hepatitis, cytolytic enzymes, rats, preductal.

The aim of the work was to identify the degree of preductal influence on the concentration of cytolytic enzymes known as markers of liver damage in conditions of disturbed porphyrin metabolism. The investigation was carried out on outbred white male rats, which were induced porphyrin metabolic disturbances by benzene poisoning against the background of hepatitis. We determined the intermediate and final indices of heme synthesis in plasma and liver: ALA and PBG, KP and PP, and markers of liver cell injury: ALT, AST, LF, thymol turbidity test. So, we suggested to use preductal to stabilize the cell energetic metabolism. It was found out the porphyrin metabolic disturbances resulted in acute toxic liver affection, that was proved by the increased indices of cytolysis, cholestasis in rats' plasma as well as parenchymal inflammation. It was also established the preventive administration of preductal for 7 days prior the modeling of acute benzene-induced hepatitis reliably reduced the activity of both cytolytic enzymes and indicators of thymol turbidity test. The best corrective effect was produced by preductal on the activity of ALT, AST, LF and thymol turbidity test in the groups of animals, who were administered preductal with both preventive and therapeutic purposes.

УДК 616.314.17-008.1-002-008.9-092:612.017.1

Лабунець А.І., Тюпка Т.І., Кононенко Н.М.

## **ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛАКСЕНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРОДОНТИТІ**

Національний фармацевтичний університет, Харків

*Метою дослідження стало вивчення впливу мелаксену (синтетичного аналогу мелатоніну) на стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи при експериментальному пародонтиті. Експерименти виконані на 30 білих щурах. Стан процесів пероксидації ліпідів оцінювали за активністю церулоплазміну та антиоксидантно-прооксидантним індексом сироватки крові. Встановлено, що лікувальне застосування мелаксену при пародонтиті призводить до зниження активності перекисного окислення ліпідів та активації механізмів антиоксидантного захисту, про що свідчить нормалізація антиоксидантно-прооксидантного індексу.*

**Ключові слова:** мелатонін, пародонтит, перекисне окислення ліпідів

Наведені у даній публікації дослідження виконані в рамках науково-дослідної теми Національного фармацевтичного університету МОЗ України "Фармакологічні дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного і природного походження, їх застосування в медичній практиці" (№ держреєстрації 0103U000478).

Посилення процесів перекисного окислення відіграє істотну роль у патогенезі багатьох хвороб людини, у тому числі і запальних ураженнях тканин пародонту. В нормальних умовах процеси окислення та відновлення збалансовані. У разі збільшеного надходження ксенобіотиків, виснаження депо антиоксидантів, нераціонального харчування та інших негативних впливів виникає окисний стрес, для якого характерним є порушення прооксидантного та антиоксидантного балансу з переважанням першого та розвитком оксидативних ушкоджень [8, 9].

Для стабілізації клітинних мембран і покращення репаративних процесів в останні роки все ширше використовують антиоксиданти [9]. Одним з найбільш активних ліпідних антиоксидантів до теперішнього часу вважали вітамін Е. Але з останніх даних, наведених у літературних джерелах, стало відомо, що в експериментах *in vitro* та *in vivo* мелатонін у 2 рази активніший за вітамін Е у плані інактивації ROO радикалу [1].

За даними літератури також відомо, що мелатонін крім антирадикальної дії має протизапальну та антидегенеративну дії, стимулює активність антиоксидантних ферментів, зв'язує метали. Мелатонін належить до універсальних антиоксидантів, він діє як прямий і непрямий антиоксидант. Універсальність його також зумовлена властивістю розчинюватись як у воді, так і в ліпідах, що дає йому змогу проникати в усі тканини та середовища [9].

Незважаючи на те, що потенціал мелатоніну продемонстрований багатьма вченими при різних патологічних станах (вірусних та бактеріальних інфекціях, запальних захворюваннях, злоякісних пухлинах, імунodefіциті, старінні) [7], сфера його застосування у клінічній практиці дуже обмежена. Більш глибоке вивчення механізмів дії мелатоніну та визначення його місця в патогенезі різних захворювань може розширити можливості його клінічного застосування.

Метою нашого дослідження стало вивчення впливу мелаксену (синтетичного аналогу мелатоніну) на стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи при експериментальному пародонтиті у щурів.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проведені на 30 білих нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г. Досліди проводили відповідно до національних «Загальних етичних

принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Тварин було розподілено на 3 групи: 1-ша група – інтактні тварини; 2-га група – щури з експериментальним пародонтитом; 3-тя – щури з експериментальним пародонтитом, яким проводили зрошення порожнини рота водним розчином мелаксену (Melaxen®, «Unipharm, Inc.», USA) у дозі 30 мг/кг 1 раз на добу. Тривалість експерименту складала 90 днів (60 днів – моделювання пародонтиту; 30 днів – лікування мелаксеном). Експериментальний пародонтит у щурів викликали шляхом використання дієти легкої консистенції з високим вмістом вуглеводів за А.І. Євдокімовим (пшеничне борошно – 34%, молочний порошок – 30%, крохмаль – 20%, цукор – 15%, натрію хлорид – 1%) [4]. Для прискорення моделювання додатково до раціону харчування додавали переокислену соняшникову олію (1 мл на одного щура), яку отримували шляхом її нагрівання у присутності 2% сульфату міді протягом 6-10 годин до досягнення перекисного числа вище 30 од. [6]. За такою методикою повна клінічна картина пародонтиту розвивалася через 60 днів.

Стан процесів пероксидації ліпідів оцінювали за активністю церулоплазміну, яку визначали за методом Равіна з використанням субстрату парафенілендіаміну [3], та за антиоксидантно-прооксидантним індексом (АПІ) сироватки, який розраховували як відношення активності каталази, визначеної за методом Гіріна С.В. [2], до концентрації малонового діальдегіду (МДА), визначеної за ТБК-методом [3]. Показники визначали на 60 добу (одразу після моделювання пародонтиту) та 90 добу експерименту (після місячного лікування мелаксеном). Отримані результати обробляли статистично з використанням коефіцієнту *t* Ст'юдента [5].

### **Результати та їх обговорення**

Аналіз проведених досліджень показав, що тривале моделювання пародонтиту з використанням вуглеводної дієти м'якої консистенції з недостатністю білків, макро- та мікроелементів, біоантиоксидантів, поліфенолів на фоні вживання переокисленої олії призводило до розвитку вираженого дистрофічно-запального процесу в м'яких тканинах пародонту щу-

рів з характерними клінічними ознаками – гіперемією, набрякністю, кровоточивістю маргінального краю ясен, оголенням шийок зубів, рухомістю молярів. Це підтверджують і значні метаболічні порушення в тканинах пародонту, про що свідчать дані, які представлені у таблиці.

У щурів з експериментальним пародонтитом на 60 добу експерименту відбувалася активація перекисного окислення ліпідів і зниження антиоксидантного

захисту. Про це свідчить зменшення АПІ на 79%, а також підвищення активності церулоплазміну в сироватці крові на 49% у порівнянні з показником інтактного контролю (див. табл.). Оскільки церулоплазмін розглядають як «білок гострої фази» запального процесу [8], можна констатувати наявність запальних явищ на 60 добу експериментального моделювання пародонтиту у щурів.

Таблиця

Показники перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи в сироватці крові на 60 і 90 добу після моделювання пародонтиту у щурів (n=10)

Показники M±m	Групи					
	I інтактні щури		II контрольні щури з пародонтитом		III щури з пародонтитом+ мелаксен	
	60 доба	90 доба	60 доба	90 доба	60 доба	90 доба
Церулоплаз- мін, мг/%	28±2,0	27±2,5	55±4,4*	48±3,2	57±4,8*	30±2,9#
Каталаза, мкат/л	0,57±0,05	0,55±0,04	0,30±0,02*	0,35±0,07	0,28±0,01*	0,51±0,03#
МДА, мкмоль/л	1,0±0,07	1,1±0,04	2,5±0,10*	2,2±0,15	2,3±0,07*	1,2±0,08#
АПІ	0,57±0,03	0,50±0,02	0,12±0,02*	0,16±0,01	0,12±0,04*	0,43±0,05#

Примітки: \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з показником в групі інтактних тварин в ті ж строки;

# -  $p < 0,05$  у порівнянні з показником в групі контрольних тварин в ті ж строки.

На 90 добу експерименту, після переходу тварин на стандартний раціон віварія, з'явилась тенденція до нормалізації досліджуваних показників, але статистично вірогідних змін не відмічали.

На відміну від контрольної групи, у тварин, яких лікували мелаксеном, на 90 добу експерименту на 69% підвищилась активність каталази, яка утилізує пероксид водню в організмі. Рівень МДА зменшився на 45%, АПІ збільшився в 2,7 раз (на 169%). Тобто, під впливом мелаксену відбувається активація антиоксидантної системи та зменшення активності процесів перекисного окислення ліпідів. Разом з цим, активність церулоплазміну нормалізувалася, що вказує на відсутність гострих запальних явищ. Крім того, у тварин вказаної групи були відсутні такі клінічні ознаки пародонтиту, як гіперемія, набрякність, кровоточивість ясен. Оголення шийок зубів та їх рухомість були виражені у меншій мірі у порівнянні з контрольною групою тварин..

Одержані результати досліджень співпадають з даними літератури про антиоксидантні властивості мелатоніну, в яких ствержується, що він являє собою найпотужніший нейтралізатор гідроксильних іонів, який захищає ДНК та інші системи від окисного пошкодження [1, 7].

### Висновки

1. В патогенезі пародонтиту істотну роль відіграє активація процесів перекисного окислення ліпідів і порушення механізмів антиоксидантного захисту.

2. Застосування потужного антиоксиданту мелаксену (синтетичного аналогу мелатоніну) призводить

до нормалізації антиоксидантно-прооксидантного індексу при пародонтиті і є перспективним засобом для його лікування.

### Література

- Беленичев И.Ф. Регуляция антиоксидантного гомеостаза и системы детоксикации организма гормоном мелатонином. Роль мелатонин-зависимых рецепторов в реализации этой функции / И.Ф. Беленичев, Ю.И. Губский, Е.Л. Левицкий [и др.] // Сучасні проблеми токсикології. - 2003. - №2. - С. 3-16.
- Гирин С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биохимических субстратах / С.В. Гирин // Лаб. диагностика. - 1999. - №4. - С. 45-46.
- Дослідження пероксидної окисації ліпідів та антиоксидантного захисту організму в клінічній практиці (методичні рекомендації). - Львів, 2002. - С. 19-24.
- Евдокимов А.И. Руководство по терапевтической стоматологии / А.И. Евдокимов. - М. : Медицина, 1967. - С.113-114.
- Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин - СПб. : ФОЛИАНТ, 2003. - 429 с.
- Кравченко Л.С. Экспериментальное обоснование применения мази на основе прополиса при патологии тканей пародонта / Л.С. Кравченко, Г.Н. Солоденко, С.В. Щербаков [и др.] // Досягнення біології та медицини. - 2009. - №2(14). - С. 45-48.
- Малиновская Н.К. Мелатонин: вчера, сегодня, завтра / Н.К. Малиновская // Клиническая медицина. - 2002. - №6. - С. 71-73.
- Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / [Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин и др.]. - Новосибирск : АРТА, 2008. - 284 с.
- Харченко В.В. Природні біоантиоксиданти та печінка / В.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. - 2007. - №6 (38). - С. 79-85.



### Реферат

#### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАКСЕНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ

Лабунец А.И., Тюпка Т.И., Кононенко Н.Н.

Ключевые слова: мелатонин, пародонтит, перекисное окисление липидов

Целью исследования явилось изучение влияния мелаксена (синтетического аналога мелатонина) на состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при экспериментальном пародонтите. Эксперименты проведены на 30 белых крысах. Состояние процессов перекисидации липидов оценивали по активности церулоплазмينا и антиоксидантно-прооксидантному индексу сыворотки крови.

Установлено, что лечебное применение мелаксена при пародонтите приводит к снижению активности перекисного окисления липидов и активации механизмов антиоксидантной защиты, о чем свидетельствует нормализация антиоксидантно-прооксидантного индекса.

### Summary

#### PATHOGENETIC SUBSTANTIATION FOR APPLICATION OF MELAXEN IN EXPERIMENTAL PARODONTITIS

Labunets A.I., Tiupka T.I., Kononenko N.N.

Keywords: melatonin, parodontitis, lipid peroxidation

This research was aimed to study the effect of Melaxen (synthetic analog of melatonin) on the processes of lipid peroxidation and antioxidant systems under experimental parodontitis. Experiments were carried out on 30 white rats. The condition of lipid peroxidation processes was estimated by ceruloplasmin activity and blood serum antioxidant-prooxidant index. It was established the administration of Melaxen in parodontitis led to decrease of lipid peroxidation activity and to activation of antioxidant protection mechanisms, that was proved by the normalization of antioxidant-prooxidant index.

УДК 616.831-005.1-092.9-08

**Макаренко А.Н., Федулова Л.В., Чернуха И.М., Лисицын А.Б.**

#### **СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЦНС У КРЫС С ИНТРАЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОМОЙ (ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ) НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко;

ГНУ ВНИИМП им. В.М. Горбатова Россельхозакадемии

*На первом этапе экспериментов установлено, что у крыс с интрацеребральной посттравматической гематомой (геморрагическим инсультом, ГИ) через 7 месяцев после операции наблюдаются нарушения обучения и памяти, ориентировочно-исследовательского поведения и двигательной активности, повышенный уровень тревоги. Морфологические исследования показали, что у этих крыс определяется выраженная активация восстановительных процессов в пятом и, особенно, третьем слое сенсомоторного неокортекса. Определяется увеличение нейроглиального индекса пирамидных нейронов и гигантских пирамидных нейронов правого полушария (область моделирования ГИ) по сравнению с левым (без ГИ) и мозгом контрольных ложнооперированных животных. На втором этапе установлен положительный эффект применения в остром периоде развития патологии нейропротекторного средства «Церебрал», лекарственного препарата «Нооглютил» и мяса свиней, перенесших геморрагический инсульт. Отмечено амбивалентное влияние на нервные клетки ипси- и контралатерального полушария животных, которым в остром периоде вводили «Церебрал» и мясной продукт, в то время как у крыс, которым вводили «Нооглютил», этот эффект представлен преимущественно в отношении ипсилотного полушария. При терапии Церебралом отмечено фармакопротекторное влияние и повышение устойчивости пирамидных нейронов сенсомоторной коры в сравнении с результатами, полученными у инсультной группы животных.*

**Ключевые слова:** геморрагический инсульт, поведение, память, морфология, «Церебрал», «Нооглютил», мясо экспериментальных свиней-реконвалесцентов.

Известно, что комплексное лечение последствий инсульта, как правило, не приводит к полному выздоровлению пациента. В частности, у 60%-70% больных в отдаленном периоде после инсульта отмечается развитие осложнений, приводящих к стойкой постинсультной инвалидизации, повышается риск возникновения повторного инсульта [10,11,14]. Одной из причин недостаточной эффективности лекарственной терапии постинсультных состояний может быть отсутствие четких представлений о патогенетических

особенностях развития отдаленных последствий инсульта, таких как интеллектуально-мнестические нарушения, неспихотические расстройства и когнитивное снижение [16]. В современной экспериментальной фармакологии моделируют, главным образом, острый инсульт [2,9,15], а развивающихся в ЦНС нарушения в отдаленном периоде после инсульта изучены недостаточно.

Целью настоящего исследования в первой серии эксперимента явилось изучение морфофункцио-

нальных особенностей (поведения и памяти, структурно-функциональных и нейроглиальных взаимоотношений) в соматосенсорной области неокортекса крыс через семь месяцев после моделирования интрацеребральной посттравматической гематомы (геморрагического инсульта (ГИ)). Во второй серии – исследование последствий введения животным в остром периоде развития геморрагического инсульта препаратов «Церебрал» и «Нооглютил», а также мяса свиней-реконвалесцентов на морфофункциональные особенности в соматосенсорной области неокортекса крыс через семь месяцев после моделирования интрацеребральной посттравматической гематомы.

### Методика исследования

Исследования выполнены на белых крысах самцах, линии Вистар, массой 180-210 г в начале эксперимента и 350 - 420 г при его завершении.

В эксперименте острый аутогеморрагический инсульт моделировали в области внутренней капсулы правого полушария [2,8]. Крысам, наркотизированным хлоралгидратом (200 мг/кг, в/б) при помощи специального устройства (мандрен-нож) и стереотаксиса осуществляли деструкцию мозговой ткани в области *capsule interna*, (координаты Н=4 мм, L=3.0 мм, А=1,5 мм от брегмы по атласу G. Paxinos) с последующим (через 2-3 минуты) введением, в место повреждения, крови, взятой из-под языка (0,02- 0,03 мл). Ложно оперированным животным проводили скальпирование и трепанацию черепа.

На первом этапе животные были разделены на III группы: I- интактные животные, потреблявшие общевиварный рацион, II- ложнооперированные, III- крысы с ГИ. Через 7 месяцев у выживших животных (8 интактных крыс, 8 ложнооперированных и 12 крыс с ГИ) регистрировали поведение и состояние животных по стандартным методикам, традиционно используемым в нейропсихофармакологии [2,3].

На втором этапе животные были разделены на VI групп (n=52): I - ЛОЖ(n=8); II—животные с ГИ, леченные «Нооглютилом», который вводили по 10 мг/кг, спустя 3 часа после операции, и с 1-х по 3-и сутки (n=11), III - животные с ГИ, леченные «Церебралом» по 0,1 мг/кг со 2-х по 7 сутки, а также «Верапамил» (по 10мг/кг внутримышечно) с 7-х по 14-е сутки (n=10); IV - группа животных с ГИ, которым в рацион ввели мясо свиней-реконвалесцентов по 5 гр на животное со 2-х по 7-е сутки (n=10); V - крысы с ГИ, потреблявшие общевиварный рацион(n=7), VI - интактные крысы (n=8).

Через 7 месяцев у выживших животных (8 интактных крыс, 3 ложнооперированных и 25 крыс с ГИ) регистрировали поведение и состояние животных по стандартным методикам, традиционно используемым в нейропсихофармакологии [2,3]. Неврологический статус у крыс определяли с использованием метода Me Grow в модификации И. В. Ганнушкиной [4], ориентировочно-исследовательское поведение и двигательную активность - в открытом поле, уровень тревожности в условиях методики приподнятого крестообразного лабиринта ПКЛ), обучение и память изучали, используя методику условного рефлекса пассивного избегания УРПИ) (Lafayette Instrument Co.,США), после обучения тест проводили на 1-е, 7-е и 14-е сутки. [14].

В первой серии экспериментов через 72 часа, во второй серии через 14 суток после завершения изучения поведения и памяти крыс декапитировали, извлекали головной мозг и проводили морфологическое

исследование неокортекса. Материал фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина и заливался в парафин. Фронтальные гистологические срезы головного мозга толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, тионином (по Нисслю), азур П-эозином, синим Эванса - пикриновой кислотой и кислотным фуксином (по Новели) [6,11]. Морфометрию клеток соматосенсорного неокортекса проводили, измеряя площади и периметры пирамидных (III слой) и гигантских пирамидных (V слой) нейронов. Оценивали количество глиоцитов, прилежащих к этим клеткам (нейроглиальный индекс). В исследовании были использованы микроскоп Olympus BX51 с цифровой камерой Olympus C4040ZOOM и компьютер с программным обеспечением Olympus BP-Soft3.2. Статистическую обработку результатов морфометрических исследований проводили с использованием стандартных статистических методов [1,9].

### Результаты исследований

В первой серии экспериментов изучение поведения животных через 7 месяцев после ГИ показало, что у крыс с ГИ, потреблявших общевиварный рацион, наблюдались незначительные нарушения неврологического статуса в сравнении с контрольной группой ложнооперированных животных. Так, если у ложнооперированных крыс слабые неврологические нарушения наблюдались в 30% случаев, то в группе с ГИ этот показатель составлял 50%. При этом ни в одной из групп не отмечались грубые нарушения неврологического статуса. При регистрации ориентировочно-исследовательского поведения в открытом поле показано, что у крыс с ГИ через 7 месяцев после операции сумма всех показателей поведения (горизонтальные перемещения, вертикальная активность, обследование отверстий) была в 1,3 раза меньше, чем в контрольной группе ложнооперированных крыс и составляла  $16,48 \pm 1,08$ , в контроле  $-19,80 \pm 2,21$ . Вместе с тем, у животных с ГИ отмечалось изменение стратегии поведения в приподнятом крестообразном лабиринте.

Как видно на таблице 1, в отличие от крыс контрольной группы, проводивших около 30 секунд в открытых не защищенных рукавах лабиринта, опытные животные с ГИ вовсе не заходили туда, а осуществляли только один заход в темную камеру и проводили в ней почти все время эксперимента. Подобное поведение свидетельствует о повышенном уровне тревожности у этих крыс. Обучение условной реакции пассивного избегания показало, что при воспроизведении рефлекса почти все ложнооперированные животные (83,3%) помнили об ударе током в темной камере и не заходили туда или заходили с большим латентным временем рефлекса. В то время как в опытной группе о ситуации помнило только 16,6% крыс. Остальные животные с коротким латентным временем рефлекса заходили в темную «опасную» камеру. Эти данные свидетельствуют о выраженных нарушениях у крыс с ГИ процессов обучения и воспроизведения памятного следа на модели условного рефлекса пассивного избегания через 7 месяцев после операции.

Морфологическое исследование пирамидных нейронов III и V слоев соматосенсорного неокортекса проводилось через 7 месяцев после ГИ и через 2 дня после регистрации поведения. Данные о характере морфологических изменений пирамидных нейронов III и V слоев соматосенсорного неокортекса опытных

и контрольных животных представлены в таблице 2.

*Поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте через 6 месяцев после геморрагического инсульта. 1 этап исследования*

Показатели поведения	Контроль (ложнооперированные крысы)	Опыт (крысы после ГИ)
Латентное время первого захода в рукав (сек.)	5,4±1,0	9,83±2,53*
Время, проведения в закрытых рукавах (сек.)	28,2±11,5	0
Время, проведения в открытых рукавах (сек.)	185,3±30,3	290,2±2,53
Количество заходов в открытые рукава	1,3±0,3	0
Количество заходов в закрытые рукава	1,8±0,4	1*

\*-достоверность отличий от контроля при  $P<0,05$  (критерий Мауна-Уитни)

*Поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте через 6 месяцев после геморрагического инсульта. 2-й этап исследования*

Показатели поведения	Ложно оперированные, n=3	ГИ, n=6	ГИ+Нооглютил, n=5	ГИ+Церебрал, n=7	ГИ+ Мясо, n=7
Через 6 месяцев после ГИ					
Время нахождения на центр. площадке	10±5,13	6,6±5,88	16,0±11,66	5,43±2,92	2,43±1,6
Время нахождения в открытых рукавах (с)	21,65±21,67	11,0±8,72	39,0±19,9	51,43±35,3	15,71±11,52
Число заходов в открытые рукава	1,0±1,0	0,8±0,49	1,4±0,75	3,29±2,12	1,43±1,03
Число заходов в закрытые рукава	4,0±3,0	3,0±2,0	2,2±0,8	3,71±1,46	2,71±1,19
Суммарный показатель заходов	5,0±4,0	3,8±2,33	3,6±1,47	7,0±3,45	2,71±1,19

Показано, что в правом полушарии по сравнению с левым животных с ГИ и правым полушарием ложнооперированных крыс наблюдается увеличение площади и периметра тел и ядер пирамидных нейронов III слоя соматосенсорного неокортекса. (табл.3). В отличие от пирамидальных нейронов III слоя, в V слое неокортекса отмечается статистически достоверное увеличение только площади и периметра ядер клеток правого полушария. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженной активации восстановительных процессов, протекающих в пирамидных нейронах III слоя в сравнении с V в отдаленном периоде экспериментального ишемического

рального аутогеморрагического инсульта и согласуются с данными литературы о различном влиянии экспериментального инсульта на клетки III и V слоев соматосенсорного неокортекса [5].

Известно, что при остром инсульте, резко возрастает нейроглиальный индекс, что отражает инициацию патогенетических процессов, оказывающих повреждающее действие на нейроны в условиях острой ишемии [5,11,12]. В настоящем исследовании показано увеличение нейроглиального индекса пирамидных и гигантских пирамидных нейронов правого полушария (область моделирования ГИ) по сравнению с левым (без ГИ) и мозгом контрольных ложнооперированных животных (табл.3).

*Морфометрические показатели пирамидных и гигантских пирамидных нейронов соматосенсорного неокортекса. 1 серия экспериментов*

Подгруппа	Морфометрические параметры, мкм²				Нейроглиальный индекс
	Площадь нейрона	Периметр нейрона	Площадь ядра	Периметр ядра	
Пирамидные нейроны					
Правое полушарие (области ГИ)	192,29±3,45*	85,22±1,14*	88,96±3,65*	42,33 ±1,22*	1,03 ±0,08*
Левое полушарие (без ГИ)	171,37 ±4,87	79,55± 1,77	74,52± 2,05	38,83 ± 0,62	0,58 ± 0,08
Правое полушарие (контрольные крысы без ГИ)	188,12 ±3,01	88,13 ±1,09	92,17 ±2,34	40,91±0,83	0,56 ± 0,09
Гигантские пирамидные нейроны					
Правое полушарие (области ГИ)	220,03± 4,27	86,61± 1,13	97,3 1± 1,68*	43,77±0,4 0*	1,06 ±0,07*
Левое полушарие (без ГИ)	210,71±6,32	84,5 1± 1,89	87,9±2,84	41,43±0,82	0,47 ± 0,08
Правое полушарие (контрольные крысы без ГИ)	228,14±3,84	83,86±1,09	94,76± 1,88	43,62±0,6 6	0,57 ± 0,07

\*-  $p<0,05$  по сравнению с контрольным полушарием.

Увеличение объема ядер клеток, наблюдаемое в настоящем исследовании, обусловлено не прогрессированием нейродегенеративных процессов в пирамидных нейронах правого полушария, а, учитывая морфофункциональное состояние этих клеток и их ядер, визуально оцениваемое по форме и ядерно-

мидных нейронах правого полушария, а, учитывая морфофункциональное состояние этих клеток и их ядер, визуально оцениваемое по форме и ядерно-

цитоплазматическим отношениям, тинкториальным свойствам (отсутствие гиперхроматоза), в первую очередь свидетельствует об активации восстановительных процессов в неокортексе крыс спустя 7 месяцев после моделирования острого геморрагического инсульта. Вместе с тем, сохранение повышенного нейроглиального индекса может свидетельствовать и о негативных тенденциях альтерации нейронов в отдаленном периоде постинсультного восстановления.

Во второй серии экспериментов было установлено, что препараты «Нооглютил» и «Церебрал» увеличивали время нахождения животных в открытых не защищенных рукавах лабиринта, животные, потреблявшие постинсультную свинину, проводили большую часть времени в темных рукавах лабиринта.

Обучение условной реакции пассивного избегания показало, что при воспроизведении рефлекса через 24 часа после воспроизведения 70% ложнопериоперированных животных помнили об ударе током в темной камере и не заходили туда или заходили с большим латентным временем рефлекса, на 7-е и 14-е сутки этот показатель снизился и составил 67% соответственно. В то время как в опытной группе, леченные «Церебралом» животных с ГИ через 24 часа о ситуации помнило 100% крыс, на 7-е и 14-е сутки количество животных не зашедших в камеру уменьшилось и составило 70% (рис.1). Эти данные свидетельствуют о выраженных нарушениях у крыс с ГИ процессов обучения и воспроизведения памятного следа на модели условного рефлекса пассивного избегания через 7 месяцев после операции. Памятный след болевого раздражения через 24 часа после выработки отрицательного опыта на установке УРПИ полностью сохранялся почти у всех крыс, леченных «Церебра-

лом» в остром периоде развития патологии, но на 7-е и 14-е сутки этот показатель также снизился до 69,7%. При применении мяса свиней-реконвалесцентов в остром периоде, 80% животных отчетливо помнили об электрическом стимуле, нанесенном в темной камере, и не заходили в нее на 7-е и 14-е сутки. Количество животных, которым в остром периоде вводили «Нооглютил», не зашедших в камеру, через 24 часа после обучения составило 78%, дальнейшее наблюдение выявило дополнительное снижение числа животных, не зашедших в темную камеру, в сравнении с данными 1-х суток и составил 40% соответственно.

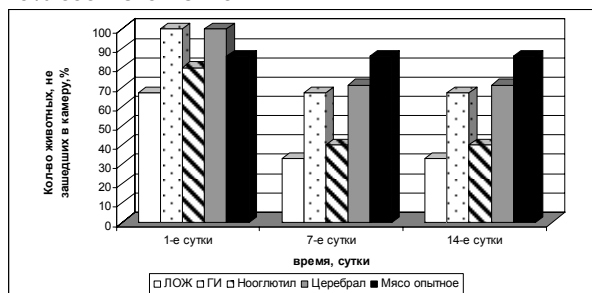


Рис.1 Воспроизведение УРПИ у крыс через 7 месяцев после геморрагического инсульта. 2 серия опытов

Морфологическое исследование пирамидных нейронов V слоя соматосенсорного неокортекса проводилось через 7 месяцев после ГИ и через 14 дней после регистрации поведения. Данные о характере морфологических изменений пирамидных нейронов V слоя соматосенсорного неокортекса опытных и контрольных животных представлены в таблице 4.

Табл. 4

Изменение морфометрических показателей нейронов V полушария сенсомоторного неокортекса. 2 серия экспериментов

Группа	Ипсилатеральное полушарие			Контралатеральное полушарие		
	Площадь клетки	Площадь ядра	НГИ	Площадь клетки	Площадь ядра	НГИ
Интakтные	146,60±11,79a	58,72±2,73	0,82±0,22			0,82±0,22
ЛО	447,46±34,36a	237,49±16,49a	0,80±0,07	418,85±29,16a	171,96±10,76a	0,84±0,06
ГИ+комбикорм	301,31±16,57a	139,39±6,33a	0,88±0,06	217,45±15,62a	111,53±6,23a	0,96±0,03
ГИ+Нооглютил	447,79±23,09a	201,34±9,93a	0,92±0,05a	350,14±23,81a	138,49±9,21a	0,96±0,03
ГИ+Церебрал	435,65±31,25a	209,53±17,13a	0,83±0,07	430,46±18,83a	183,58±13,41a	0,79±0,07b
ГИ+Мясо	350,19±16,28a	177,11±8,78a	0,71±0,07	333,32±24,03a	146,89±13,65a	0,60±0,07a,b

a – достоверно по отношению к интактным ( $p < 0,05$ ).

b – достоверно по отношению к контролю (ГИ) ( $p < 0,05$ ).

У ложнопериоперированных крыс отмечается незначительные изменения площади клеток и ядер гигантских пирамидных нейронов V слоя сенсомоторного неокортекса, как в ипси- так и в контралатеральном полушарии. При этом площади клеток пирамидных нейронов V слоя неокортекса составляли соответственно  $447,46 \pm 34,36$  мкм<sup>2</sup> и  $418,85 \pm 29,16$  мкм<sup>2</sup>, а площади ядер гигантских пирамидных нейронов соответственно  $237,49 \pm 16,49$  мкм<sup>2</sup> и  $171,96 \pm 10,76$  мкм<sup>2</sup>. В то же время площадь нейронов (по аналогичным показателям) у инсультных животных составляли  $301,31 \pm 16,57$  мкм<sup>2</sup> и  $217,45 \pm 15,62$  мкм<sup>2</sup>, т.е. резко сократились (почти в 1,5-2 раза), площади ядер пирамидных нейронов уменьшились соответственно до  $139,39 \pm 6,33$  мкм<sup>2</sup> и  $111,53 \pm 6,23$  мкм<sup>2</sup>.

У инсультных крыс, по сравнению с ложнопериоперированными, отмечается уменьшение количества живых и увеличение количества погибших нейронов в ипсилатеральном полушарии с  $27,1 \pm 9,18$  мкм<sup>2</sup> до  $44,93 \pm 15,5$  мкм<sup>2</sup>, а в контралатеральном полушарии соответственно с  $27,15 \pm 8,97$  мкм<sup>2</sup> до  $44,62 \pm 13,77$  мкм<sup>2</sup>. Следовательно, у инсультных животных существенно нарушается соотношение нейронального состава V слоя сенсомоторной области коры больших полушарий головного мозга как в контралатеральном, так, особенно, в ипсилатеральном полушарии. Следует отметить, что через 7 месяцев после моделирования острого геморрагического инсульта, количество погибших глиальных клеток в ипсилатеральном полушарии V слоя сенсомоторного неокортекса у ин-



сультных и ложнооперированных животных отличается мало, и составляет соответственно,  $13,44 \pm 5,19\%$  и  $14,35 \pm 5,8\%$ , в то время как, в контралатеральном полушарии соотношение несколько иное - соответственно  $16,25 \pm 6,17\%$  и  $12,43 \pm 5,24\%$ . Т.о. в контралатеральном полушарии отмечается большая сохранность глиоцитов, что, в частности, отражается в малоизменяемости показателя нейроглиального индекса (НГИ) V слоя сенсомоторного неокортекса у инсультных животных.

Препарат Нооглютил в ипсилатеральном полушарии обеспечил морфологическую стабилизацию площади клеток и ядер пирамидных нейронов V слоя сенсомоторного неокортекса, составивших  $447,79 \pm 23,09$  мкм<sup>2</sup> и  $201,34 \pm 9,93$  мкм<sup>2</sup> (у инсультных животных соответственно только  $301,31 \pm 16,57$  мкм<sup>2</sup> и  $139,39 \pm 6,33$  мкм<sup>2</sup>). В контралатеральном полушарии эти показатели были значительно хуже и составляли у животных I группы соответственно только  $350,14 \pm 15,62$  мкм<sup>2</sup> и  $139,49 \pm 9,21$  мкм<sup>2</sup> против  $217,45 \pm 15,62$  мкм<sup>2</sup> и  $111,53 \pm 6,23$  мкм<sup>2</sup> у животных групп сравнения.

Было обнаружено амбивалентное, т.е. биполушарное влияние «Церебрала» и мяса свиней-реконвалесцентов на нервные клетки ипси- и контралатерального полушария животных, которым в остром периоде вводили, в то время как у крыс, которым вводили «Нооглютил», этот эффект представлен преимущественно в отношении инсультного полушария. При терапии Церебралом отмечается фармакопротекторное влияние и повышение устойчивости пирамидных нейронов сенсомоторной коры в сравнении с результатами, полученными у инсультной группы животных. В первом случае гибель нейронов в ипсилатеральном полушарии уменьшается с  $44,93 \pm 15,5\%$  до  $36,9 \pm 12,83\%$ , а в контралатеральном полушарии с  $40,62 \pm 13,77\%$  до  $33,45 \pm 11,03\%$ .

Следует подчеркнуть, что, несмотря на то, что мясной продукт уступает обоим препаратам сравнения по эффективности своего фармакотерапевтического действия и по «выживаемости» лечебного действия, которое, в частности, подтверждается морфометрическими исследованиями, при исследовании продукта показано частичное протекторное влияние данного продукта на площадь клетки и ядра не только ипси-, но и контралатерального полушарий. Данные показатели в ипсилатеральном полушарии составили  $350,19 \pm 16,28$  мкм<sup>2</sup> и  $177,11 \pm 8,78$  мкм<sup>2</sup>, а в контралатеральном - соответственно  $333,22 \pm 24,03$  мкм<sup>2</sup> и  $146,89 \pm 13,65$  мкм<sup>2</sup>.

Таким образом, в результате проведенных исследований на первом этапе экспериментов установлено, что при регистрации поведения животных через 7 месяцев после операции, моделирующей интрацеребральную посттравматическую гематому (геморрагический инсульт), у крыс наблюдалось нарушение ориентировочно-исследовательского поведения, повышение уровня тревожности, нарушение памяти, замедленность и вялость движений. Вместе с тем, у животных не отмечалось нарушений координации движений и каких-либо серьезных неврологических отклонений. Эти изменения развивались на фоне незавершенных процессов постинсультного восстанов-

ления нейроглиальных взаимоотношений, характерной особенностью которых является преобладание активных процессов в нервных клетках III слоя сенсомоторного неокортекса животных, перенесших геморрагический инсульт. Комплекс представленных выше изменений, по-видимому, является одной из причин более тяжелого течения и развития осложнений при повторном инсульте.

**Таблица 5**

**Смертность и выживаемость животных с ГИ, в течении 7 месяцев, после ОНМК. 2-я серия**

Группа животных	Количество животных		
	всего	выживших	погибших, % от общего
Интakтные	10	10	0
Ложнооперированные	8	6	25
ГИ+комбикорм	7	3	43
ГИ+Нооглютил	11	5	55
ГИ+Церебрал	10	7	30
ГИ+Мясо	10	7	30

На втором этапе экспериментов установлено отчетливое нейропротекторное действие «Нооглютила», которое с учетом морфологических данных, но без показателей выживаемости и данных неврологических тестирований, можно было бы рассматривать как весьма эффективный. В то же время низкая выживаемость, функциональная недостаточность мозга животных при использовании тестовых заданий и, особенно, данных гистоструктуры свидетельствует о том, что лечебно-восстановительное действие препарата, достигнутое сразу после его назначения, в остром периоде инсульта, является недостаточным, и не сохраняется в отдаленном периоде перенесенного цереброваскулярного патологического процесса. Необходимо также подчеркнуть, что более выраженное антиинсультное действие препарата «Церебрал», по сравнению с «Нооглютилом», объясняется, в первую очередь, его отчетливым действием на оба полушария, и, в равной мере, в то время, как фармакологическое действие «Нооглютила» направлено преимущественно, на ипсилатеральное полушарие. При терапии «Церебралом» отмечается фармакопротекторное влияние и повышение устойчивости пирамидных нейронов сенсомоторной коры в сравнении с результатами, полученными у инсультной группы животных.

Исследованное мясо от свиней-реконвалесцентов показало достоверное наличие нейропротекторного эффекта, выражавшегося в полифункциональном характере действия мясного сырья, что было установлено в предыдущих исследованиях [7,13]. Хотя степень нейропротекторного действия ниже, чем у препаратов сравнения, однако мясо и не преследует цели заменить препарат. Его можно использовать в восстановительной неврологии с целью реабилитации нарушенных неврологических функций, в качестве рационального питания пациентов с ЦВЗ в остром и отдаленном периодах заболевания, а также при многих других формах острых и хронических неврологических патологий.

### Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность зав. кафедрой гистологии и эмбриологии Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца, чл.-корр. АМН Украины проф. Ю.Б.Чайковскому и зав. НИЛЦ университета проф. А.Н.Гробовому за методическую и консультативную помощь, оказанную в ходе выполнения морфологического раздела работы.

### Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Автандилов Г.Г. - М. : Медицина, 1990. - 384 с.
2. Воронина Т.А. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Т.А.Воронина, Р.У. Островская. - М. : Медицина, 2005. - С. 253-263.
3. Гарибова Т.Л. Эффект нооглютила у крыс с интрацеребральной посттравматической гематомой (геморрагическим инсультом) / Т.Л. Гарибова, И.П. Галаева, Т.А. Воронина [и др.] // Экспер. и клин. фармакол. - 2003. - №2. - С.45-48.
4. Ганнушкина И.В. Патфизиологические механизмы нарушений мозгового кровообращения и новые направления в их профилактике и лечении / И.В.Ганнушкина // Неврология и психиатрия. - 1996. - № 1. - С. 14-18.
5. Гусев Е.И. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, А.В. Коваленко, М.А. Соколов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1999. - Вып. 2. - С. 65-69.
6. Косицкий Г.И. Гистология, цитология и эмбриология / Косицкий Г.И. - М. : Медицина, 1988. - 368 с.
7. Лисицын А.Б. Лечебно-восстановительное действие мясного продукта в остром периоде развития интрацеребрального

геморрагического инсульта / А.Б. Лисицын, И.М. Чернуха, А.Н. Макаренко [и др.] // Вест.РАСХН. - 2009. - №1. - С.89-91.

8. Макаренко А.Н. Способ моделирования геморрагического инсульта / А.Н. Макаренко, Н.С. Косицын, С.В. Карпенко, В.А. Мишина. А.с. № 1767518 от 03.11.1990 г.
9. Мишалов В.Г. Комплексное лечение облитерирующих заболеваний периферических артерий / В.Г.Мишалов, Д.С. Миргородский // Сердце и сосуды. - 2005. - №1.-С.101-104.
10. Румянцева С.А. Иммунокоррекция гнойновоспалительных осложнений церебрального инсульта: учебно-методическое пособие / С.А. Румянцева, А.А. Коваленко. - М. : Мед. книга, 2006. - 20 с.
11. Скворцова В.И. Ишемия головного мозга / В.И.Скворцова, Е.И.Гусев. - М. : Медицина, 2001. - 328 с.
12. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза : [руководство] / Цинзерлинг А.В. - СПб. : Сотис, 1993. - 263 с.
13. Чернуха И.М. Сравнительное изучение терапевтических эффектов мяса и мозга свиней при острых нарушениях мозгового кровоснабжения. Обеспечение продовольственной безопасности России через наукоемкие технологии переработки мясного сырья / И.М.Чернуха, Л.В.Федулова. - М. : 2009. - С. 220-224.
14. Kappelle I.G. Stroke / I.G.Kappelle, H.B. Van Der Worp // Neurol. Neurosci. Rep. - 2004. - V. 4, № 1. - P. 36-41.
15. Fellow S. Validation of open : closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat / S.Fellow, C Ph.hopin, S.E.File, M.Briley // Neurosci Meth J. - 1985. - № 14. - P. 149-167.
16. Robinson R.G. The clinical neuropsychiatry of stroke: cognitive, behavioral, and emotional disorders following vascular brain injury / R. G. Robinson // Cambridge University Press - 1998.

### Реферат

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ВІДНОВЛЮВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ В ЦНС У ЩУРІВ З ІНТРАЦЕРЕБРАЛЬНОЮ ПОСТТРАВМАТИЧНОЮ ГЕМАТОМОЮ (ГЕМОРАГІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ) НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Макаренко А.Н., Федулова Л.В., Чернуха И.М., Лисицын А.Б.

Ключові слова: геморагічний інсульт, поведінка, пам'ять, морфологія, «Церебрал», «Нооглютіл», м'ясо експериментальних свиней-реконвалесцентів.

На першому етапі експериментів встановлено, що у щурів з інтрацеребральною посттравматичною гематомою (геморагічним інсультом, ГІ) через 7 місяців після операції спостерігаються порушення пам'яті, орієнтовно-дослідної поведінки та рухової активності, підвищений рівень тривоги. Морфологічні дослідження показали, що у цих щурів визначається виражена активація відновних процесів у п'ятому і, особливо, третьому шарі сенсомоторного неокортекса. Визначається збільшення нейрогліального індексу пірамідних нейронів і гігантських пірамідних нейронів правої півкулі (область моделювання ГІ) в порівнянні з лівим (без ГІ) і мозком контрольних хібнооперованих тварин. На другому етапі встановлений позитивний ефект застосування в гострому періоді розвитку патології нейро-протекторного засобу «Церебрал», лікарського препарату «Нооглютіл» і м'яса свиней, які перенесли геморагічний інсульт. Відзначено амбівалентний вплив на нервові клітини іпси- і контралатеральної півкулі тварин, яким в гострому періоді вводили «Церебрал» і м'ясний продукт, у той час як у щурів, котрим вводили «Нооглютіл», цей ефект представлений переважно відносно інсультної півкулі. При терапії «Церебралом» зазначено фармакопротекторний вплив і підвищення стійкості пірамідних нейронів сенсомоторної кори в порівнянні з результатами, отриманими у інсультної групи тварин.

### Summary

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF REGENERATIVE PROCESSES IN CNS OF RATS WITH CEREBRAL POST-TRAUMATIC HEMATOMA (HEMORRHAGIC STROKE) AGAINST BACKGROUND OF EXPERIMENTAL THERAPY

Makarenko A.N., Fedulova L.V., Chernukha I.M., Lisitsyn A.B.

Key words: hemorrhagic stroke, behavior, memory, morphology, "Cerebral", "Nooglutil", pigs, reconvalescents,

During the first stage of the experiments it was found out the rats with intracerebral post-traumatic hematoma (hemorrhagic stroke) in 7 months after the surgeries showed the impairments of learning, memory and cognitive behavior, disorientation, disorders in motor functions, increased anxiety. Morphological studies revealed the rats were determined to have marked activation of regenerative processes in the 5th and especially in the 3rd layers of sensorimotor neocortex.

There was an increase of neuroglial index in pyramidal neurons and giant pyramidal neurons of the right hemisphere (the region exposed to modeled hemorrhagic stroke) in comparison with the left hemisphere (the region which was not exposed to modeled hemorrhagic stroke) and the brain of control pseudo-operated animals.

During the second stage we registered the positive effect produced by neuroprotector "Cerebral", "Nooglutin", and meat of pigs experienced hemorrhagic stroke in the acute period of the pathology. It should be stressed the ambivalent effect produced by "Cerebral" and meat on the nerve cells of homolateral and contralateral hemisphere in animals was registered, while this effect was observed mainly regarding the stroke-injured hemisphere in rats which were administered "Nooglutin". The therapy with "Cerebral" was registered to produce pharmacoprotective effect and increase in resistance of pyramidal neurons of sensomotor cortex compared to the results obtained in stroke-modeled animals.

УДК: [611.316-092.9:615.243]: 615.372

Манько А.М., Сухомлин А.А.

## **КОРЕКЦІЯ МУЛЬТИПРОБІОТИКОМ «СИМБІТЕР АЦИДОФІЛЬНИЙ» ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ОРГАНАХ ПОРОЖНИНИ РОТА ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ**

ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

*Тривале застосування омепразолу призводить до достовірного підвищення вмісту в плазмі крові гастрину та до активації вільно-радикального окиснення в органах порожнини рота. Експериментальна корекція мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний» сприяє нормалізації патологічних змін в органах порожнини рота щурів на тлі довготривалого введення інгібітору протонної помпи омепразолу, про що свідчить пригнічення вільно-радикального окиснення.*

**Ключові слова:** пародонт, слинні залози, «Симбітер ацидофільний», омепразол, гіпергастринемія, оксидативний стрес.

Планова НДР: «Роль біорегуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів системи травлення», № 0109U007982

### **Вступ**

Загальновідомо, що будь-який адаптивний або патологічний процес відбувається на фоні утворення активних форм кисню (АФК) та інтенсифікації вільнорадикального окиснення біосубстратів. Надмірна продукція АФК або порушення нормального функціонування систем антиоксидантного захисту викликають посилене окиснювальне uszkodження біомолекул, що призводить до розвитку оксидативного стресу та дисфункції клітин і тканин організму. Вважається, що посилення процесів перекисного окиснення вказує на порушення захисно-приспосувальних реакцій організму на клітинному рівні та гомеостазу в цілому. Проте на сьогоднішній день доведено, що в стані оксидативного стресу під дією АФК перекисному окисненню підлягають не тільки ліпіди, а й, насамперед, білки клітин [3, 9]. Вважається, що негативний ефект окисно-модифікованих білків у клітинах пов'язаний із тим, що окисненні білки є джерелом вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів. In vitro показано, що продукти вільнорадикального окиснення білків призводять до окиснювального пошкодження ДНК. При цьому перекисне окиснення білків є не тільки пусковим механізмом патологічних процесів при стресі, а й найбільш раннім маркером оксидативного стресу. Динаміка змін продуктів перекисного окиснення білків є відображенням ступеня окиснювального ураження клітин та резервно-адаптаційних можливостей організму [6]. В клінічній практиці для лікування кислотозалежних захворювань широко застосовуються інгібітори протонної помпи (ІПП) омепразол, ланзопразол та інші, які знижують шлункову секрецію шляхом впливу на H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазу, що призводить до зниження шлункової секреції і, як наслідок, до розвитку гіпергастринемії [10]. Також

гіпергастринемія спостерігається при розвитку гастрин-секретуючих пухлин, зокрема, при синдромі Золлінгера-Еллісона, а також при гіпоацидних станах, наприклад при атрофічному гастриті. Гіпергастринемія – один з головних патогенетичних механізмів у розвитку пухлин шлунка та інших відділів шлунково-кишкового тракту. Доведено, що гіпергастринемія відіграє важливу роль у розвитку колоректального раку [10]. Для корекції патологічних змін в органах ротової порожнини щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії було обрано мультипробіотик «Симбітер ацидофільний», основною відмінністю якого від бактеріотерапевтичних засобів попередніх поколінь є наближення його складу до природніх мікробіоценозів відкритих біологічних систем організму людини та тварин, які відрізняються полікомпонентністю, широким спектром біологічних активностей та взаємовигідними міжпопуляційними відносинами [7, 8].

### **Мета**

Метою нашого дослідження було вивчення впливу довготривалого введення омепразолу на тканини пародонта та слинних залоз щурів, пошук шляхів корекції патологічних змін за умов розвитку гіпергастринемії.

### **Матеріали і методи дослідження**

Експерименти виконані на 49 білих щурах-самцях вагою 180-220г з дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією. Тварин утримували на звичайному раціоні в стандартних умовах віварію. Евтаназію тварин здійснювали під уретановим наркозом. Дослідним тваринам протягом 28 діб внутрішньоочередово вводили омепразол ("Sigma", США) дозою 14 мг/кг, «Симбітер ацидофільний» (0,14

мл/кг маси тіла перорально) окремо та в поєднанні. Контрольним щурам протягом 28 днів внутрішньоочеревинно вводили 0,2 мл води для ін'єкцій. По завершенню експерименту щурам вранці натщесерце проводили евтаназію під уретановим наркозом (50 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно) шляхом кровопускання та збирали кров для визначення вмісту гастрину радіоімуннологічним методом за допомогою аналітичного набору "MP Biomedicals, LLC" (USA). Об'єктами дослідження були м'які тканини пародонта та піднижньощелепні слинні залози, в гомогенаті яких визначали вміст окисно-модифікованих білків [6] та молекул середньої маси (MCM) [5]. Результати досліджень обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

## Результати та їх обговорення

Нами встановлено, що вміст гастрину в плазмі крові щурів контрольної групи на 28 день склав  $59,0 \pm 35,5$  пг/мл, порівняно з дослідними тваринами, яким вводили протягом 28 днів омепразол –  $170,7 \pm 90,7$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Таким чином, тривале введення омепразолу викликає гіпергастринемію, вплив якої на метаболізм тканин слинних залоз недостатньо вивчений.

Універсальним механізмом ушкодження тканин під дією різних факторів є активація вільно-радикального окиснення, індикаторним показником якого є визначення вмісту окисно-модифікованих протеїнів [1].

Таблиця 1

Вміст окисно-модифікованих білків в м'яких тканинах пародонта та слинних залозах щурів за умов тривалого використання ІПТ та корекції "Симбітером", ( $M \pm m$ )

Групи тварин	М'які тканини пародонта, у.о.		Тканини слинних залоз, у.о.	
1. Контроль (n=12)	$0,059 \pm 0,008$		$0,363 \pm 0,026$	
2. Омепразол 28 днів (n=17)	$0,211 \pm 0,007$		$0,484 \pm 0,023$	
3. Омепразол + симбітер 28 днів (n=8)	$0,072 \pm 0,006$		$0,449 \pm 0,012$	
4. Симбітер 28 днів (n=12)	$0,053 \pm 0,005$		$0,338 \pm 0,017$	
Статистичний показник $\Sigma=49$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{1-4} > 0,05$	$P_{2-3} < 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-4} > 0,05$	$P_{2-3} < 0,05$ $P_{3-4} < 0,05$

З таблиці 1 видно, що вміст окисно-модифікованих протеїнів в слинних залозах щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії на 28 добу введення омепразолу збільшився в 1,33 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем, а у м'яких тканинах пародонта – в 3,6 рази ( $p < 0,05$ ). На 28 добу експерименту в умовах корекції мультипробіотиком спостерігалось достовірне зниження окисно-модифікованих протеїнів у слинних залозах та м'яких

тканинах пародонта порівняно із щурами, які не отримували «Симбітер ацидофільний».

Активізація процесів вільно-радикального окислення призводить до ендогенної інтоксикації та до збільшення вмісту молекул середньої маси [4]. Відмічається, що ендотоксемія різного ґенезу супроводжується підвищенням концентрації MCM, при цьому рівень MCM корелює з тяжкістю захворювання [2].

Таблиця 2.

Вміст молекул середньої маси в органах порожнини рота щурів за умов тривалого використання омепразолу та корекції "Симбітером", ( $M \pm m$ )

Групи тварин	М'які тканини пародонта, у.о.		Тканини слинних залоз, у.о.	
1. Контроль (n=12)	$0,174 \pm 0,002$		$0,243 \pm 0,016$	
2. Омепразол 28 днів (n=17)	$0,185 \pm 0,004$		$0,321 \pm 0,024$	
3. Омепразол + симбітер 28 днів (n=8)	$0,175 \pm 0,001$		$0,290 \pm 0,012$	
4. Симбітер 28 днів (n=12)	$0,163 \pm 0,002$		$0,228 \pm 0,009$	
Статистичний показник $\Sigma=41$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{1-4} < 0,05$	$P_{2-3} < 0,05$ $P_{3-4} < 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-4} > 0,05$	$P_{2-3} < 0,05$ $P_{3-4} < 0,05$

Вміст MCM в слинних залозах щурів при 28-денному введенні омепразолу збільшився в 1,32 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем, а у м'яких тканинах пародонта – у 1,06 рази ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Це свідчить про розвиток ендотоксемії та суттєвих метаболічних розладів в органах порожнини рота щурів при тривалому введенні омепразолу. Аналізуючи, на 28 добу введення омепразолу, вміст MCM в тканинах слинних залоз та м'яких тканинах пародонта щурів за умов використання мультипробіотика «Симбітер ацидофільний», на тлі гіпергастринемії, спостерігаємо зниження їх вмісту порівняно з тваринами без корекції (табл. 2).

## Висновки

Отже, тривале застосування омепразолу призводить до достовірного підвищення вмісту в плазмі

крові гастрину на фоні гіпоацидитету і як наслідок до патологічних змін, зокрема, оксидативного стресу в тканинах органів порожнини рота. Експериментальна корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії із застосуванням мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» знижує інтенсивність вільнорадикальних процесів.

## Література

1. Арчаков А.И. Модификация белков активным кислородом и их распад / А.И. Арчаков, И.М. Мохосев // Биохимия. – 1991. – № 54(2). – С. 179-186.
2. Бобров В.М. Молекулы средней массы - показатель интоксикации при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов / В.М. Бобров, С.А. Шишкин // Вестник оториноларингологии. – 1999. – № 1. – С. 33-34.
3. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к



- факторам окружающей среды / Б.Т. Величковский // Вестник РАМН. – 2001. – №6. – С. 45-52.
4. Владыка А.С. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии / А.С. Владыка, Э.Р. Левицкий, Л.П. Поддубная [и др.] // Анестезиол. и реаниматол. – 1987. – № 2. – С. 17-19.
  5. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 131-140.
  6. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмиров // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 1. – С. 24-26.
  7. Харченко Н.В. Роль кишечной микрофлоры в развитии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта / Н.В. Харченко, В.В. Черненко, Д.С. Янковский [и др.] // Журнал практического врача. – 2003. – №4. – С. 20-27.
  8. Янковский Д.С. Микробная экология человека. Современные возможности ее поддержания и восстановления / Янковский Д.С. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
  9. Armstrong D. Oxidative Stress Biomarkers and Antioxidant Protocols / Donald Ed. Armstrong. – Totowa, New Jersey: Humana Press Inc. – 2002. – 186 p.
  10. Olbe L. Effect of omeprazole on gastric acid secretion and plasma gastrin in man / L. Olbe, C. Cederberg, T. Lind, [et al.] // Scand J.Gastroenterology. – 1989. – V.24 (suppl. 166). – P.27-32.

### Реферат

**КОРРЕКЦИЯ МУЛЬТИПРОБИОТИКОМ «СИМБИТЕР АЦИДОФИЛЬНЫЙ» ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ОРГАНАХ ПОЛОСТИ РТА В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ**  
Манько А.Н., Сухомлин А.А.

Ключевые слова: пародонт, слюнные железы, «Симбистер ацидофильный», омепразол, гипергастринемия, окислительный стресс.

Длительное применение омепразола приводит к гипергастринемии и активации свободно-радикального окисления в органах полости рта. Экспериментальная коррекция мультипробиотиком «Симбистер ацидофильный» способствует нормализации патологических изменений в органах полости рта крыс на фоне длительного введения ингибитора протонной помпы, о чем свидетельствует угнетение свободнорадикального окисления.

### Summary

**CORRECTION OF OXIDATIVE STRESS IN PERIODONTAL TISSUES AND SALIVARY GLANDS BY MULTIPROBIOTIC «SYMBITER ACIDOPHILUS» UNDER LONG-TERM ADMINISTRATION OF PROTON PUMP INHIBITORS**

Manko A.M., Sukhomlyn A.A.

Keywords: periodontium, salivary glands, «Symbiter Acidophilus», omeprazole, hypergastrinemia, oxidative stress.

Long-term administration of omeprazole leads to metabolic disorders in periodontal tissues and salivary glands of rats, including activation of free-radical oxidation, increased concentration of mean mass of molecules. Experimental correction by multiprobiotic «Symbiter Acidophilus» promotes normalization of pathological changes in the periodontal tissues and salivary glands of rats during long introduction of proton pump, that is proved by the inhibition of free-radical oxidation processes.

УДК 576.3/7:591.441:599.323.41:533.6.013.8:616-008.9

**Мороз Г.А.**

### **МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СЕЛЕЗЕНКЕ КРЫС ПРИ ГРАВИТАЦИОННЫХ ПЕРЕГРУЗКАХ И НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ГЛУТАРГИНОМ**

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

*Изучены морфометрические особенности селезенки 144 крыс-самцов линии Вистар трех возрастных групп (2, 6 и 12 мес.), которых ежедневно (10 и 30 дней) подвергали 10 мин. воздействию гравитационных перегрузок (9g) без коррекции и на фоне применения глутаргина. Установлено, что повторяющиеся гравитационные перегрузки изменяют взаимоотношения структурных компонентов селезенки, и прежде всего, ее белой пульпы. Наиболее выраженные изменения характерны для 2-х месячных крыс при 10 дневном воздействии, а также для 12-ти месячных животных при увеличении кратности повторений до 30. Использование глутаргина частично нивелирует морфофункциональные нарушения в селезенке крыс, которые возникают вследствие систематического воздействия гравитационных перегрузок, но является морфологически обоснованным лишь на протяжении 10 дней вне зависимости от возраста животных. Более длительное применение глутаргина (30 дней) в условиях многократно повторяющегося гипергравитационного воздействия за счет кумуляции фармакологического действия препарата может ухудшить морфофункциональное состояние органа и тем самым снизить резистентность организма на гипергравитационно-индуцированный стресс.*

Ключевые слова: морфология селезенки, крыса, гипергравитация, глутаргин.

Одной из важнейших медико-биологических проблем является установление закономерностей адаптации организма к внешним воздействиям. В современных условиях особый интерес представляет изучение особенностей реактивности организма на

гравитационные перегрузки, воздействующие на летчиков при выполнении высокоманевренных полетов, а также разработка мер, обеспечивающих устойчивость организма к их действию [3, 5, 6]. Выраженность защитных реакций организма на внешние воз-

действия во многом зависит от морфофункционального состояния органов иммуногенеза и, в частности, селезенки, играющей важную роль в обеспечении естественной резистентности [1, 2, 7]. Однако на сегодняшний день в научной литературе практически отсутствуют данные об особенностях реактивности селезенки на систематическое воздействие гравитационных перегрузок значительных величин, а также возможности фармакологической коррекции, возникающих дезадаптивных морфофункциональных изменений.

Цель исследования - изучить морфометрические особенности строения селезенки крыс при повторяющемся воздействии гипергравитации величиной 9 g и на фоне применения препарата Глутаргин.

### Материал и методы исследования

Изучали структуру селезенки 144 крыс-самцов линии Вистар трех возрастов: 2-х месячные (120-130 г), 6-ти месячные (200-220 г) и 12-ти месячные (260-280 г), распределенных на четыре серии. I серию (ГП) составили крысы, которые подвергались воздействию поперечно-направленных гравитационных перегрузок величиной 9 g в виде следующих друг за другом трех "площадок" продолжительностью по 3 мин каждая (с двумя 30-ти секундными перерывами между ними). Гипергравитация моделировалась путем вращения животных в контейнерах экспериментальной центрифуги Ц-2/500. II серия (ГП+гл) - животные, которые испытывали аналогичные перегрузки на фоне внутривенного введения препарата Глутаргин [4]. III серию (контроль-1) составляли животные, не подвергавшиеся гравитационным перегрузкам. В IV серию (контроль-2) вошли крысы, которые, как и животные третьей серии опытов, не подвергались вращению в центрифуге, но за 30 мин до начала опыта им вводили стерильный физиологический раствор. Показатели первой серии опытов сравнивали с данными контроль-1, а второй серии - с контроль-2. В зависимости от сроков эксперимента (10 и 30 дней) животные каждой серии были разделены на 2 подгруппы (по 6 крыс). Крыс выводили из опыта на следующий день после последнего сеанса гипергравитации путем декапитации под эфирным наркозом. Эксперимент был выполнен с соблюдением биоэтических норм. Забор, фиксацию материала и изготовление парафиновых блоков выполняли согласно общепринятым методикам работы с лимфоидными органами. Готовили серийные поперечные срезы селезенки в области ворот толщиной 4-6 мкм. Для изучения структурных компонентов органа срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону и азур II-эозином. Детали гистологического строения изучали с помощью цитоморфологического комплекса на базе микроскопа Olympus CX31. Относительное содержание структурных компонентов селезенки определяли статистическим методом Стефанова С.Б. (1985) с использованием для вычисления доверительного интервала таблиц Стрелкова Р.Б. (1980). В среде морфометрической программы ImageJ производили вычисления средних величин

относительных площадей зон лимфатических узелков. Количественные показатели обрабатывали с использованием методов вариационной статистики. Достоверными считали данные с погрешностью меньше 5 % ( $p < 0,05$  в тексте обозначено \*).

### Результаты собственных исследований

При 10-дневном воздействии гравитационных перегрузок в селезенке 2-х месячных крыс отмечается значительное, в сравнении с контролем, увеличение доли белой пульпы (БП) (на 63,56%\*) на фоне снижения на 18,40%\* относительного содержания красной пульпы (КП). Относительная часть соединительнотканного компонента (СТК) практически не отличалась от данных контроля. В БП на 13,95%\* уменьшалась доля, приходящаяся на лимфатические узелки (ЛУ), и на 11,77%\* возрастала доля лимфатических периартериальных влаглищ (ЛПАВ). При этом в ЛУ на 30,37%\* уменьшалась относительная площадь герминативных центров (ГЦ). В опытах с применением глутаргина перераспределение содержания структурных компонентов селезенки в сравнении с данными контроля носило тот же характер, что и в серии с гипергравитационным воздействием, но было менее выраженным, с тенденцией приближения к контрольным показателям. В белой пульпе отмечали увеличение относительного содержания ЛУ на фоне снижения доли ЛПАВ (табл.). При этом соотношения структурных зон в ЛУ характеризовались значительным увеличением доли ГЦ (на 70,13%\*) и заметным уменьшением доли маргинальной зоны (МЗ) (на 15,61%\*) относительно контрольных данных. Увеличение кратности действия гипергравитации до 30 сеансов также приводило, как и при 10 дневном воздействии, к выраженному увеличению, в сравнении с контролем, относительного содержания БП на фоне уменьшения доли КП (см. табл.). При этом заметно увеличивалось (на 20,65%\*) и относительное содержание СТК в срезе органа. В БП возрастала доля ЛУ за счет увеличения числа узелков без центров размножения, что приводило к уменьшению доли ЛПАВ. При этом, также как и при 10 дневном воздействии, в ЛУ относительная площадь ГЦ была меньше контрольных данных (на 28,01%\*). У крыс, подвергавшихся 30-дневному воздействию гравитационных перегрузок на фоне введения глутаргина, отклонения от контроля показателей соотношения БП и КП носили противоположный характер результатам опытов с гипергравитационным воздействием без коррекции, и характеризовались значительным уменьшением доли БП на фоне увеличения доли КП. При этом процентное содержание СТК оставалось на уровне показателя в опытах с гипергравитационным воздействием. Соотношение долей ЛУ и ЛПАВ в белой пульпе практически не отличалось от контрольных данных (см. табл.). При этом в ЛУ отмечали, в сравнении с контролем, более значимое уменьшение (на 40,46%\*) относительной площади ГЦ, чем в опытах без фармакокоррекции.

*Соотношение (%) структурных компонентов селезенки крыс при систематическом воздействии гравитационных перегрузок ( $M \pm m$ )*

Серии	Красная пульпа	Белая пульпа	Капсула и трабекулы	ЛУ в БП	ЛПАВ в БП
2-х мес. крысы (n=48)					
10 дней					
I (ГП)	59,64±0,15*	34,46±0,15*	5,89±0,09	39,38±0,15*	60,62±0,15*
II (ГП+гл)	68,04±0,15*	25,89±0,12*	6,07±0,09*	52,41±0,12*	47,59±0,12*
III (контр. 1)	73,10±0,11	21,07±0,09	5,83±0,07	45,76±0,09	54,24±0,09
IV (контр. 2)	71,79±0,24	22,50±0,19	5,71±0,10	47,62±0,19	52,38±0,19
30 дней					
I (ГП)	57,68±0,15*	35,71±0,12*	6,61±0,06*	44,00±0,12*	56,00±0,12*
II (ГП+гл)	72,14±0,15*	21,43±0,09*	6,43±0,06*	41,67±0,09	58,33±0,09
III (контр. 1)	70,71±0,11	23,81±0,11	5,48±0,07	40,00±0,11	60,00±0,11
IV (контр. 2)	67,50±0,24	27,14±0,24	5,36±0,10	42,11±0,24	57,89±0,24
6-ти мес. крысы (n=48)					
10 дней					
I (ГП)	59,29±0,13*	34,05±0,11*	6,67±0,04*	41,96±0,11	58,04±0,11
II (ГП+гл)	67,40±0,12*	26,23±0,14*	6,36±0,05*	32,67±0,09*	67,33±0,14*
III (контр. 1)	61,96±0,17	31,79±0,15	6,25±0,06	42,13±0,15	57,87±0,15
IV (контр. 2)	61,07±0,24	33,21±0,24	5,71±0,10	40,86±0,24	59,14±0,24
30 дней					
I (ГП)	64,11±0,17	28,93±0,15	6,96±0,06	34,57±0,12*	65,43±0,15*
II (ГП+гл)	67,50±0,17*	26,43±0,12*	6,07±0,06*	42,57±0,12*	57,43±0,12*
III (контр. 1)	63,93±0,20	28,93±0,17	7,14±0,09	41,36±0,17	58,64±0,17
IV (контр. 2)	62,50±0,24	30,71±0,29	6,79±0,14	45,35±0,29	54,65±0,29
12-ти мес. крысы (n=48)					
10 дней					
I (ГП)	65,71±0,13*	28,33±0,13*	5,95±0,04*	38,24±0,13*	61,76±0,11
II (ГП+гл)	68,78±0,16*	24,49±0,16*	6,73±0,06*	43,33±0,16*	56,67±0,13*
III (контр. 1)	71,07±0,11	22,62±0,13	6,31±0,04	37,89±0,07	62,11±0,13
IV (контр. 2)	70,36±0,24	23,21±0,14	6,43±0,10	40,00±0,14	60,00±0,14
30 дней					
I (ГП)	67,62±0,16*	25,24±0,13*	7,14±0,07*	36,32±0,09*	63,68±0,13*
II (ГП+гл)	71,95±0,14*	21,56±0,12*	6,49±0,07*	24,70±0,09*	75,30±0,12*
III (контр. 1)	70,71±0,16	22,62±0,07	6,67±0,07	40,00±0,09	60,00±0,07
IV (контр. 2)	69,64±0,19	24,64±0,14	5,71±0,10	43,48±0,14	56,52±0,14

Примечание. \* – ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем.

В препаратах селезенки 6-ти месячных крыс при 10-дневном воздействии гравитационных перегрузок, относительно данных контроля, отмечается незначительное, но достоверное увеличение долей БП и СТК на фоне уменьшения доли КП. В белой пульпе соотношение ЛУ и ЛПАВ сохранялось на уровне контрольных значений (см. табл.). При этом в ЛУ относительная площадь ГЦ уменьшалась на 14,98%\*. В серии опытов с фармакокоррекцией отмечается перераспределение соотношения белой и красной пульпы в сторону уменьшения доли БП (на 21,02%\*) на фоне увеличения КП и СТК на 10,37%\* и 11,36%\*, соответственно. В белой пульпе, в сравнении с контролем, уменьшалось относительное содержание ЛУ при соответствующем увеличении доли ЛПАВ (см. табл.). При этом показатели соотношения структурных зон в ЛУ характеризовались недостоверными отклонениями от контроля. При 30 дневном воздействии гравитационных перегрузок в селезенке крыс показатели соотношения БП, КП и СТК фактически соответствовали контролю (см. табл.). При этом в белой пульпе отмечали уменьшение доли ЛУ (на 16,42%\*) и увеличение доли ЛПАВ (на 11,58%\*). В общей площади ЛУ заметно возрастала доля МЗ (на 14,10%\*). В опытах с гипергравитационным воздействием на фоне применения глутаргина отмечали перераспределение соот-

ношения белой и красной пульпы в сторону уменьшения доли БП (на 13,95%\*). В лимфоидной ткани уменьшение процентного содержания ЛУ и увеличение доли ЛПАВ в сравнении с контролем были менее выраженными, чем в селезенке крыс с воздействием без коррекции (см. табл.). При этом относительные показатели площадей зон в ЛУ были близки к данным контроля.

В серии опытов с 12-ти месячными крысами, которых подвергали 10 дневному воздействию гравитационных перегрузок, на гистологических срезах селезенки, в сравнении с контролем, выявляли увеличение доли БП (на 25,26%\*) на фоне незначительного уменьшения показателей КП и СТК. При этом в белой пульпе соотношение долей ЛУ и ЛПАВ практически не изменялось в сравнении с контрольными данными (см. табл.). В ЛУ отмечали заметное увеличение относительной площади ГЦ (на 16,98%\*). В опытах с введением глутаргина отклонения от контроля в соотношении содержания БП и КП носили тот же характер, что и при гипергравитационном воздействии без коррекции, но были менее выраженными и приближались к показателям контроля. В белой пульпе, в сравнении с контрольными данными, наблюдали незначительное увеличение доли ЛУ (см. табл.). При этом отклонения от контроля относительных показа-

телей структурных зон в ЛУ приобретали противоположный характер изменениям в опытах с гипергравитационным воздействием без коррекции. Морфометрический анализ срезов селезенки крыс при 30 дневной длительности эксперимента выявил, в сравнении с контрольными данными, увеличение относительного содержания БП на 11,58%\* и СТК на 7,14%\* на фоне незначительного уменьшения доли КП. При этом в белой пульпе происходило перераспределение соотношения структур в сторону уменьшения доли ЛУ при увеличении доли ЛПАВ (см. табл.). В общей площади ЛУ отмечали значительное уменьшение относительного показателя ГЦ (на 30,32%\*). В опытах с применением глутаргина в селезенке крыс соотношение белой и красной пульпы характеризовалось, в сравнении с контрольными данными, уменьшением доли БП на 12,52%\* на фоне незначительного увеличения содержания КП и СТК. В лимфоидной ткани, относительно контрольных данных, отмечали выраженное уменьшение доли ЛУ при увеличении доли ЛПАВ в сравнении с данными опытов с гипергравитационным воздействием без коррекции (см. табл.). При этом в ЛУ показатели соотношения площадей структурных зон достоверно стремились к контрольным значениям.

### Заключение

Анализируя полученные результаты, можно заключить, что повторяющиеся гравитационные перегрузки изменяют взаимоотношения структурных компонентов селезенки, и прежде всего, ее белой пульпы. Наиболее выраженные изменения характерны для 2-х месячных крыс, особенно при 10 дневном воздействии. Увеличение относительного содержания в паренхиме органа лимфоидной ткани, а в ней доли Т-зависимых зон, по-видимому, обеспечивается активной миграцией в орган лимфоцитов из тимуса и свидетельствует о выраженной стресс-реакции организма на систематическое действие гипергравитации значительных величин. При этом увеличение в БП, при 30 дневном опыте, доли ЛУ за счет появления узелков без центров размножения можно расценить как компенсаторную реакцию лимфоидной ткани на угнетение лимфоцитопоза при увеличении кратности стрессорного воздействия. Наиболее устойчивыми к систематическому действию гипергравитации оказались 6-ти месячные крысы. В оба срока наблюдений отклонения показателей соотношения структурных компонентов селезенки были наименее выраженными и существенно не отличались от контроля, что свидетельствует о формировании стойких адаптационных механизмов. У 12-ти месячных крыс реакция лимфоидной ткани была более выраженной, чем у 6-ти месячных, что, по видимому, объясняется возрастанием роли селезенки в поддержании иммунного статуса организма на фоне возрастной инволюции тимуса. При увеличении кратности воздействия до 30 сеансов отчетливо определяются признаки угнетения иммунопоза, что подтверждается уменьшением в БП доли ЛУ и значительным уменьшением в них относительной площади ГЦ.

Введение крысам всех трех возрастных групп

глутаргина в условиях 10-дневного воздействия гравитационных перегрузок частично нивелировало морфофункциональные нарушения в органе и оказывало иммунокорректирующий эффект, что проявлялось приближением относительных показателей к данным контроля. Более длительное применение глутаргина, в опытах с 30 дневным воздействием, приводило к снижению большинства изучаемых показателей ниже контрольных данных. Независимо от возраста в селезенке крыс наблюдалось угнетение лимфоидной ткани в виде уменьшения доли БП, снижения в ней процентного содержания ЛУ и сокращения относительной площади ГЦ, что свидетельствовало об уменьшении миграции лимфоцитов из кровеносного русла в зоны белой пульпы и угнетении лимфоцитопоза. При этом в селезенке возрастало относительное содержание СТК, что являлось проявлением компенсаторно-приспособительных преобразований в соединительной ткани и стенках сосудов. Таким образом, использование глутаргина с целью коррекции структурно-функциональных изменений в селезенке при систематическом воздействии гравитационных перегрузок, обосновано лишь на протяжении 10 дней. Более длительное применение глутаргина (30 дней) в условиях многократно повторяющегося гипергравитационного воздействия за счет кумуляции фармакологического действия препарата может ухудшить морфофункциональное состояние органа и тем самым снизить резистентность организма на гипергравитационноиндуцированный стресс.

В дальнейшем планируются цитологические исследования структурных зон белой пульпы селезенки крыс разных возрастов, подвергавшихся воздействию гравитационных перегрузок.

### Литература

1. Григоренко Д. Е. Лимфоидная ткань селезенки крыс в отдаленный период после действия гипергравитации / Д. Е. Григоренко, И. Б. Краснов, М. Р. Сапин // Вестн. нов. медиц. технологий. – 2004. – Т. 11, № 1–2. – С. 21–22.
2. Кочмарь М.Ю. Морфофункціональна характеристика світлических центрів лімфоїдних вузликів білої пульпи селезінки щурів-самців різних вікових груп у нормі / М. Ю. Кочмарь, А. О. Гербут, В. Й. Палапа [та ін.] // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 297–300.
3. Пашенко П. С. Изменения структуры поджелудочной железы после воздействия на организм гравитационных перегрузок / П. С. Пашенко, И. В. Захарова // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 1. – С. 62–67.
4. Пат. 35792 Україна, МПК А61В 5/145. Спосіб корекції несприятливої дії гравітаційних перевантажень в експерименті / В.С.Пикалюк, К.С.А.утя, Г.О.Мороз, О.І.Коняєва; винахідники і власники В.С.Пикалюк, С.А. Кутя, Г.О. Мороз, О.І. Коняєва. - № u 200803985; заявл. 31.03.2008; опубл. 10.10.2008, Бюл. № 19, 2008 р.
5. Пономаренко В. А. Лекции: медико-психологические проблемы деятельности лётчика в высокоманевренном полёте / В. А. Пономаренко // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2001. – Т. 35, № 2. – С. 22–26.
6. Хоменко М. Н. Оценка переносимости перегрузок +Gz после моделирования 8-часового полета / М. Н. Хоменко, И. В. Бухтияров, Л. С. Малащук // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2005. – Т. 39, № 5. – С. 31–36.
7. Cesta M. F. Normal structure, function and histology of the spleen / M. F. Cesta // Toxicologic Pathology. – 2006, № 34. – P. 455–465.



### Реферат

#### МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА СТРУКТУРНИХ ЗМІН В СЕЛЕЗІНЦІ ЩУРІВ ПРИ ГРАВІТАЦІЙНИХ ПЕРЕВАНТАЖЕННЯХ І НА ФОНІ КОРЕКЦІЇ ГЛУТАРГІНОМ

Мороз Г.О.

Ключові слова: морфологія селезінки, щур, гіпергравітація, глутаргін.

Вивчені морфометричні особливості селезінки 144 щурів-самців лінії Вістар трьох вікових груп (2, 6 і 12 міс.), яких щодня (10 і 30 днів) піддавали 10 хв. дії гравітаційних перевантажень (9g) без корекції і на фоні застосування глутаргіну. Встановлено, що гравітаційні перевантаження, що повторюються, змінюють взаємини структурних компонентів селезінки, і перш за все, її білої пульпи. Найбільш виражені зміни характерні для 2-х місячних щурів при 10 денній дії, а також для 12-ти місячних тварин при збільшенні кратності повторень до 30. Використання глутаргіну частково нівелює морфофункціональні порушення в селезінці щурів, які виникають унаслідок систематичної дії гравітаційних перевантажень, але є морфологічно обґрунтованим лише впродовж 10 днів незалежно від віку тварин. Більш тривале застосування глутаргіну (30 днів) в умовах гіпергравітаційної дії, що багаторазово повторюється, за рахунок кумуляції фармакологічної дії препарату може погіршити морфофункціональний стан органу і тим самим резистентність організму на гіпергравітаційноіндукований стрес.

### Summary

#### MORPHOMETRIC ESTIMATION OF STRUCTURAL CHANGES IN SPLEEN OF RATS UNDER GRAVITATIONAL OVERLOADING AND CORRECTION WITH GLUTARGIN

Moroz G.O.

Key words: morphology, spleen, rat, hypergravitation, glutargin.

The experiment was carried out on 144 Wistar male rats of three age groups (2, 6, and 12 months) which were daily (for the periods of 10 days and 30 days) exposed to gravitational overloading (9g) for 10 min under the presence /absence of correction with glutargin. It was found out the repeated gravitational overloading influenced the interaction between structural components in spleen, and first of all, in its white pulp. The most marked changes were observed in 2 month aged rats for 10 day exposure, and in 12 month animals under increased times of repeated exposures up to 30. Glutargin partially graded the morphological and functional disturbances in spleen of rats, which developed due to the systematic action of gravity overloading, but its administration was relevant for 10 days only irrespective of the age of animals. More prolonged administration of glutargin (30 days) under hypergravitation repeated for many times might worsen functional condition of the organism because of drug cumulation and in that way might worsen the body resistance to gravitation-induced stress.

УДК:617.713-002-022.7+617.713-002.44-002.3]-08

*Натрус Л.В., Терещенко Ю.Н., Снегирь М.А., Гайдарова Е.В., Панова Т.И.*

#### **ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В РОГОВОЙ ОБОЛОЧКЕ ГЛАЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО КЕРАТИТА**

Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького

*В эксперименте на кроликах создана модель бактериального повреждения роговой оболочки. Гистоморфологическими исследованиями доказано, что дополнение традиционной схемы лечения системным биорегулятором природного происхождения создает оптимальные условия для наиболее эффективного механизма репарации ткани. В его основе лежит завершённый фагоцитоз антигена иммуннокомпетентными клетками, утилизация метаболитических и медиаторных продуктов воспаления. Это способствует полноценному восстановлению физиологической целостности роговой оболочки глаза и функции зрительного анализатора.*

Ключевые слова: бактериальный кератит, регенерация роговой оболочки, системный биорегулятор иммунных реакций.

Бактериальные поражения роговой оболочки являются серьезной социальной проблемой практической офтальмологии как причина временной нетрудоспособности (80%), а также их осложнения как формирование бельма различной интенсивности занимают ведущее место (31%) среди причин понижения зрения и слепоты [1,4,6].

Традиционно лечение бактериальных поражений роговой оболочки направлено на инактивацию бактериального агента и усиление репарации ткани [2,5,7]. А последнее как раз и приводит к образованию рубца и снижению прозрачности роговой оболочки. Таким образом, причинами помутнения роговой оболочки глаза является заместительная регенерация ее поврежденных участков после травмы, кератопластики, ожогов, бактериальных и вирусных поражений [5,7,8]. Необходимо подчеркнуть, что ход и качество ре-

генерации структурных элементов роговой оболочки отличаются в зависимости от особенностей фактора, повреждающего роговицу и течения физиологических процессов клеточной кооперации в очаге воспаления [5,7,11].

В ходе эксперимента на кроликах мы рассматривали три модели заместительной регенерации роговой оболочки глаза после бактериального повреждения с целью изучения восстановления физиологической целостности данной ткани под воздействием традиционных методов коррекции и дополнительного применения системного биорегулятора.

### Материалы и методы

У 58 кроликов (116 глаз) породы шиншилла массой 2,5-3 кг, одного возраста, моделировали язвен-

ный бактериальный кератит (БК) с использованием суточной культуры гемолитического стафилококка штамм 209 и формировали три группы по 18 кроликов в каждой. Кролики первой группы (контрольной) не получали никакого лечения. Начиная с третьего дня эксперимента, у животных второй исследуемой группы проводилось общепринятое лечение (капли ципролет 6 раз в день, капли сульфацила натрия 30% – 6 раз в день), а в третьей исследуемой группе дополнительно к вышеуказанным препаратам инстиллировали 1% водный стерильный раствор биологически активного вещества «Бакплан». Во время проведения эксперимента глаза животных осматривали с помощью фокального освещения и биомикроскопии, оценивали результаты развития патологического процесса. Все этапы эксперимента проводились в соответствии с требованиями биоэтики. После эвтаназии животного энуклеированные глаза фиксировали в 10% формалине, заливали в гисторезин. Срезы толщиной 4 мкм изготавливали на микротоме LKB 2218 Histo Range Microtome, что позволило визуализировать гистологические и цитологические особенности структур глаза. Обзорные срезы окрашивали гематоксилин-эозином и просматривали под микроскопом Laboval-4 (Carl Zeiss-Iena).

Препарат «Бакплан» – природный биорегулятор, из коры дуба черешчатого [8]. Его фармакологические свойства заключаются в антимикробной активности в отношении стафилококка, стрептококка и ряда условно-патогенной микрофлоры (дубильные вещества денатурируют протоплазматические белки патогенных микроорганизмов). «Бакплан» обладает сочетанным антибактериальным десенсибилизирующим, иммуномодулирующим, противовоспалительным и эпителизирующим действием [8,12].

### Результаты и обсуждение

Смоделированное нами в эксперименте бактериальное воздействие на роговую оболочку позволяет рассмотреть и проанализировать каскад механизмов репарации, которые реализуются в данной ткани при различных условиях медикаментозной коррекции. Уже на 3-и сутки у всех групп животных мы выявили, что роговая оболочка в зоне внедрения бактерий резко утолщена и инфильтрирована большим количеством лейкоцитов, в том числе базофилов, которые, попадая в ткань, активируются как тучные клетки. Тучные клетки относятся к структурам врожденного иммунитета, поэтому они в достаточном количестве присутствуют в здоровом организме в основном во внешних биологических мембранах: стенках носоглотки, бронхов, слизистой кишечника, роговице глаза, в коже. [9,11].

Немедленным следствием дегрануляции тучной клетки, является высвобождение биологически активных медиаторов иммунного ответа немедленного типа: гистамина, серотонина, брадикинина, гепарина что вызывает дилатацию и парез капилляров, резкое повышение их проницаемости, с развитием слизистого отека. Поэтому с 3-их суток мы наблюдали у всех животных отечность роговой оболочки. У кроликов, не получавших лечение, на 5-е сутки роговая оболочка была резко отечна, утолщена вдвое, передние отделы её стромы были обильно инфильтрированы лейкоцитами.

Необходимо также отметить резкое изменение метаболических процессов в ткани роговицы в это время. Во время бактериального повреждения жидкие среды в зоне острого воспаления закисляются за счет выделения провоспалительных протеаз, лейкоцитарной эластазы и др. Данные условия являются идеальными для максимальной активности нейтрофилов. Поскольку активация их хемотаксической активности происходит в зоне снижения pH в кислую сторону. Поэтому на 7-10-е сутки у нелеченных животных мы наблюдали отечную роговую оболочку, инфильтрированную круглоклеточными форменными элементами, среди которых большинство нейтрофилов.

К 15 суткам у нелеченных животных мы наблюдали ярко выраженный процесс с большим количеством поврежденных клеточных мембран. В некоторых случаях у кроликов, не получавших лечение, мы наблюдали эрозирование роговой оболочки. Вероятно, кислотный сдвиг способствовал чрезмерной инфильтрации ткани большим количеством нейтрофилов. Высокая концентрация нейтрофильных протеаз в зонах воспаления привела к ферментативному расплавлению ткани и формированию острого гнойного процесса, с угрозой прободения глаза. В ряде случаев в длительном сроке наблюдения мы выявляли различные довольно грубые морфологические изменения ткани. В препаратах было много обломков некротизированных клеток, неравномерность окрашивания стромы, нарушено расположение роговичных пластин, ядра кератоцитов деформированы, изогнуты под разными углами, встречается много фрагментов ядер клеток, их детрит.

Вероятно, эти изменения вызваны накоплением в ткани разнообразных метаболитов, обладающих токсическими и антигенными свойствами, хронизацией процесса и преобладанием клеточно-пролиферативной формы воспаления, когда формируется так называемая «лишняя ткань» - рубец.

В данном случае в ткани роговой оболочки нелеченных кроликов имеет место несостоятельность клеточного иммунитета для обезвреживания антигенов с помощью антител. В этой ситуации лейкоциты начинают использовать вторую функцию клеточного иммунитета – функцию тканевых барьеров [9,11]. В этом месте они образуют как бы защитный вал в виде местного фиброзного кольца (за счет активности фермента коллагеназы), который задерживает распространение типовой воспалительной реакции дальше в организме. Именно поэтому у кроликов, которые не получали никакой коррекции состояния, мы наблюдаем в исходе большое количество осложнений в виде язвы и прободения ткани роговой оболочки, а в случае заживления мы выявляем большое количество грубых помутнений данной структуры глаза.

У животных, которые получали лечение антибиотиком, изменения в роговице во время развития активного бактериального повреждения были менее интенсивными. Характерным отличием уже на 10-е сутки было снижение отечности ткани, и ее инфильтрации клетками иммунной защиты. К 15-му дню эксперимента в некоторых случаях в центральной зоне роговицы имелись локальные значительные утолщения, поверхность была неровной, в собственном веществе в небольшом количестве среди кератоцитов

располагались лимфоциты, лейкоциты и гистиоциты. У одного кролика скопление таких клеток и их обломков носило локальный характер.

Вероятно, применение антибиотиков приводит к инактивации бактериального агента, но при этом прерывается процесс естественного фагоцитоза бактериальными клетками иммунной защиты. В случае незавершенности процессинга фагоцит экспрессирует на своей поверхности продукты неполного расщепления, сохраняющие антигенные свойства. В результате антигенного стимулирования происходит усиление клеточной кооперации. В завершенном виде клеточная кооперация означает, что все лейкоциты, окружающие очаг воспаления, приобрели одинаковый уровень иммунной компетенции и имеют полные наборы иммуноглобулинов, специфичных по отношению к антигенам. В заключительной фазе иммунные клетки, соединяясь друг с другом протоплазматическими мостиками, образуют своеобразную структуру, состоящую из различных популяций лейкоцитов. С этого момента клетки перестают быть разрозненными, они образуют лейкоцитарный пул, выполняющий функции барьерной ткани [9, 10].

Мы полагаем, что именно этот процесс мы наблюдаем через 1 месяц в роговице экспериментальных животных. В глазах некоторых нелеченых кроликов имело место образование ретрокорнеальной пленки, прилежащей к десцеметовой мембране. Эта пленка состояла из волокнистой соединительной ткани, содержащей фибробласты с овальными или округлыми ядрами. Более точно клеточная кооперация наблюдалась у животных второй группы, которые получали антибиотик. Роговица имела признаки слабо выраженной остаточной инфильтрации собственного вещества в виде коротких узких тяжей, состоящих из плотно располагающихся клеток, отличающихся от окружающих их кератоцитов, овальными ядрами.

Среди животных, получавших комбинированное лечение с использованием БАВ «Бакплан», ни в одном случае не встретилось столь грубых изменений, как у нелеченных животных. Более того, структура роговицы у кроликов этой группы была гораздо лучше, чем у леченных традиционно. К тому же, комбинированное лечение, с применением БАВ «Бакплан» способствовало нормализации дифференцировки переднего эпителия. У этих животных уже к 15 суткам роговица была обычной формы, без локальных утолщений, эпителизирована дифференцированным эпителием, выстлана нормальным эндотелием. Строма содержала параллельно располагающиеся вытянутые кератоциты.

Таким образом, только у кроликов, получавших комбинированную коррекцию, мы наблюдали физиологический процесс естественной репарации ткани роговой оболочки. Вероятно, введение в комплекс терапии биорегулятора «Бакплан» определяет наиболее оптимальные условия для осуществления завершенного фагоцитоза антигена. В случае завершенного фагоцитоза повреждающий фактор лишается антигенных свойств, а иммунный ответ прекращает свое дальнейшее развитие [10]. При этом барьерная функция клеточного иммунитета и реакция отторжения не реализуются, так как повреждающий фактор изолирован, побежден и разрушен полностью. Создаются условия для полного выздоровления пу-

тем рассасывания воспалительного очага. При этом белковые продукты разрушаются до аминокислот, а углеводные – до углекислого газа и воды. [11]. Таким образом, завершенный фагоцитоз является важнейшим саногенетическим механизмом, который обеспечивает полную утилизацию метаболических и медиаторных продуктов воспаления.

Мы полагаем, что такой эффект достигается благодаря тому, что данное БАВ повышает показатели неспецифической резистентности, обладает иммуномодулирующим, десенсибилизирующим действием, что проявляется снижением в крови и в слезной жидкости ряда показателей иммунитета (интерлейкинов, иммунных комплексов и т.д.) [8, 11, 12].

На основании полученных качественных данных гистоморфологических и исследований можно заключить, что применение природного биологически активного вещества «Бакплан» в комплексном лечении язвенных бактериальных кератитов обеспечивало более эффективное патогенетическое воздействие на течение воспалительного процесса. Такой подход обеспечил наилучшие результаты репарации ткани, выражающиеся в минимизации стромальных изменений в роговой оболочке глаза животных, и ее полноценной эпителизации с восстановлением прозрачности.

### Литература

1. Анина Е.И. Распространенность заболеваний роговой оболочки глаз у населения Украины / Е.И. Анина, К.В. Мартопляс // II Міжнар. наук. конф. офтальмол. Причорномор'я. – Україна. – Одеса, 2004. – С. 14.
2. Анисимов С.И. Клинический опыт применения препаратов на основе сульфатированных гликозаминогликанов / С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, М.Д. Пожарицкий // Глаукома. – 2008. – № 3. – С. 25-28.
3. Дегтяренко Т.В. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность / Т.В. Дегтяренко, Р.Ф. Макулькин [в двух томах]. – Одесса: Маяк, 1997. – I том. – 192 с. – II том. – 196 с.
4. Егорова Г.Б. Влияние многолетнего ношения контактных линз на состояние роговицы по данным конфокальной микроскопии / Г.Б. Егорова, А.А. Федоров, Н.В. Бобровских // Вестн. офтальмол. – 2008. – Т. 124. – № 6. – С. 25-29.
5. Каспарова Е.А. Лечение рецидивирующей эрозии роговицы / Е.А. Каспарова, А.М. Пур Акбарян Ниаз // Вестник офтальмологии. – 2009. – № 2. – С. 54-58.
6. Крыжановская Т.В. Социальная офтальмология: современные задачи в профилактике слепоты и инвалидности / Т.В. Крыжановская // Мат. міжнар. наук. конф., присвяч. 100-річчю з дня народження Н.О. Пучковської «Сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування очних хвороб». – Одеса, 2008. – С. 12-13.
7. Кудряшова Ю.И. Иммунопатология язв роговицы, клиника, иммунодиагностика, лечение: автореф. дис. на соискание уч. степ. канд.мед.н. : спец. 14.01.18 «Офтальмология» / Ю.И. Кудряшова. – М., 1999. – 29 с.
8. Могилевський С.Ю. Катаракта з супутньою первинною глаукомою (патогенетично орієнтоване хірургічне і лазерне лікування, профілактика післяопераційних ускладнень): автореф. дис. на здобуття наук. ступ. доктора мед. наук : спец. 14.01.18 «Офтальмологія» / С.Ю. Могилевський. – Одеса, 2007. – 52 с.
9. Норейко Е.В. Иммунологические аспекты фтизиатрии / Е.В. Норейко // Новости медицины и фармации. – 2003. – №9 (137). – С.20-22.
10. Нормальна фізіологія / За ред. проф. В.І. Філімонова. – К. : Здоров'я, 1994. – 593 с.
11. Ройт А. Основы иммунологии / Ройт А. – М. : Мир, 1991. – 326 с.
12. Терещенко Ю.Н. Особенности восстановления прозрачности роговой оболочки глаза после бактериальных поражений / Ю.Н.Терещенко, Л.В.Натрус, К.П.Павлюченко / Университетская клиника. – 2010. – Т.6, №1-2. – С.61-66.

### Реферат

#### ОСОБЛИВОСТІ РЕПАРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ В РОГОВІЙ ОБОЛОНЦІ ОКА ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО КЕРАТИТУ

Натрус Л.В., Терещенко Ю.Н., Снегирь М.А., Гайдарова Е.В., Панова Т.І.

Ключові слова: бактерійний кератит, регенерація рогової оболонки, системний біорегулятор імунних реакцій.

В експерименті на кролях створена модель бактерійного пошкодження рогової оболонки. Гістоморфологічними дослідженнями доведено, що доповнення традиційної схеми лікування системним біорегулятором природного походження створює оптимальні умови для найефективнішого механізму репарації тканини, і основі якого лежить завершений фагоцитоз антигену імуноткомпетентними клітинами, утилізація метаболічних і медіаторних продуктів запалення. Це сприяє повноцінному відновленню фізіологічної цілісності рогової оболонки ока й функції зорового аналізатора.

### Summary

#### FEATURES OF REPARATIVE PROCESSES IN CORNEA UNDER DIFFERENT THERAPY FOR BACTERIAL KERATITIS

Natrus L.V., Tereschenko Yu.N., Snegir E.V., Gaydarova M.A., Panova T.I.

Key words: bacterial keratitis, regeneration of cornea, systemic bioregulator of immune reactions.

In the experiment on rabbit the model of bacterial damage of cornea was reproduced. Histomorphological studies have proved the introduction of systemic natural bioregulator into conventional treatment provides the optimal conditions for the most effective mechanisms of tissue reparation which is based on completed phagocytosis of antigen with immune competent cells, the utilization of metabolic and mediator products of inflammation. This promotes the full regeneration of physiological cornea integrity and function of visual analyzer.

УДК 615.322.07

**Нікітіна О.О., Попович В.П., Шенгоф Ю.О.**

#### **ІНТЕГРАЦІЯ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПІД ЧАС НАВЧАННЯ ПРОВІЗОРІВ**

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

*Стаття розглядає питання інтеграції сучасних тенденцій фармацевтичної науки до освіти провізорів на основі принципів біоетики. Під час розробки й втілення нових фармацевтичних препаратів завжди виникають питання їх екологічної, медичної і етичної безпеки. Наукова робота, яка проводиться на кафедрі фармакогнозії, технології ліків і медичної ботаніки за темою «Отримати і апробувати нові препарати біологічно активних високомолекулярних сполук з базидіальних грибів і інших організмів» об'єднує фундаментальну і прикладну науку, а також виробництво. Форму наукової роботи має звіт про самостійну роботу з фармацевтичної ботаніки. Окремі реферати, що виконуються у межах наукової тематики кафедри, торкаються морфології, систематики і біології грибів. Наступним рівнем студентської наукової роботи є курсовий проект з фармакогнозії має. Запропоновані теми стосуються аналізу певних властивостей біологічних об'єктів, як то – ферментативні, лектинові, антиоксидантні, детоксикуючі, фітонцидні. В умовах біологічного експерименту у якості тест – об'єктів використовують молоко, біологічну рідину, яєчний жовток, мікроорганізми. Літня учбово-польова практика з фармацевтичної ботаніки і учбова з фармакогнозії – це найкраща можливість втілення біотичних принципів у виховання студентів, де в природних умовах формується грамотне ставлення майбутніх провізорів до рослинних ресурсів і природи в цілому.*

**Ключові слова:** інтеграція, фармація, принципи біоетики, самостійна робота, курсовий проект, літня практика.

*Ініціативна наукова тема: «Отримати і апробувати нові препарати біологічно активних високомолекулярних сполук з базидіальних грибів і інших організмів»*

### Вступ

Наука для будь-якої розвиненої країни світу відіграє вирішальне значення в її економічному зростанні. Однією з характерних рис будь-якої високорозвиненої економіки є значний обсяг фармацевтичного ринку. Головним фактором успіху є підтримка безперервних інновацій, наукових досліджень, які пов'язані з винайденням нових лікарських засобів [1]. Під час розробки й втілення нових фармацевтичних препаратів завжди виникають питання їх екологічної, медичної і етичної безпеки. Одним з ключових напрямків біоетики в 21 столітті є суспільне здоров'я, що обумовлюється доступністю ліків, їх безпекою і дбайливим ставленням до оточую-

чого середовища [2]. Завдяки цьому наразі світові тенденції розробки препаратів фармацевтичної промисловості спрямовані на отримання їх на основі біосинтезу природних речовин і вже в меншому ступені на основі хімічного синтезу. Цей підхід вимагає доповнення а іноді й перегляду змісту базових і прикладних фармацевтичних дисциплін, особливо це стосується фармацевтичної ботаніки, фармакогнозії та ресурсознавства, ведення нових дисциплін, що знаходять відображення і в освітніх програмах фармацевтичних вузів Європи, Канади, США та Росії, де до навчального плану включено відповідні дисципліни, зокрема біотехнологію.

Для фармацевтичної освіти якість підготовки конкурентоспроможного фахівця з розвинутим про-



фесійним вмінням та мисленням є головним та відповідальним завданням [3].

Підготовка кваліфікованих спеціалістів фармацевтів, згідно сучасної концепції освіти, можлива лише на базі інтеграції навчальних дисциплін [4].

### **Ціль роботи**

Дослідити ефективність наукової роботи студентів-провізорів як засобу у забезпеченні інтеграції принципів біоетики у вищому навчальному закладі.

### **Матеріали та методи дослідження**

Аналіз власного досвіду викладання фармацевтичної ботаніки, фармакогнозії і ресурсознавства лікарських рослин та наукового керівництва курсовими проектами студентів фармацевтичного факультету.

### **Основна частина**

На кафедрі фармакогнозії, технології ліків і медичної ботаніки проводиться наукова робота темою «Отримати і апробувати нові препарати біологічно активних високомолекулярних сполук з базидіальних грибів і інших організмів». Запропонована тема науково-дослідної роботи спрямована на вивчення біосинтетичних здібностей грибів і інших природних об'єктів, що мають значні лікувальні властивості, до того ж менш шкідливі, що дозволяє мінімізувати побічні реакції у ході застосування лікарських засобів, отриманих на їх основі. Велике значення набуває запропонована тема в разі вивчення грибів як джерел протипухлинних і імуностимулюючих препаратів. До них відносяться вже існуючі на фармацевтичному ринці препарати на основі високомолекулярних протеогліканів грибів.

Дефіцит ферментних препаратів на вітчизняному ринку, до того ж з урахуванням імпортової продукції, також свідчить на користь грибів. Відомо, що ці організми мають неперевершеною ферментну систему, яка дозволяє їм існувати в будь-яких умовах. Потреби фармацевтичного ринку у ферментних препаратах, що поліпшують травлення, задовольняються сьогодні головним чином за рахунок тваринної сировини, що обмежує їх дешевизну й доступність.

Під час навчання провізорів наукові елементи мають студентські роботи з фармацевтичної ботаніки у формі реферату, що подаються як звіт про самостійну роботу. Враховуючи те, що фармацевтична ботаніка є базисною дисципліною і вивчається на 2 курсі, на даному етапі навчання наукову форму має аналіз літератури. Для виконання такої роботи студент оперує всім об'ємом знань, отриманих протягом навчального року, широко використовує наявну в бібліотеці учбову і наукову літературу.

Безперечно, пропонуючи тему курсової роботи, викладач повинен орієнтуватися на рівень знань студента, його інтересу до тих або інших проблем ботаніки, участі в студентському науковому товаристві кафедри.

Окремі реферати, що виконуються у межах наукової тематики кафедри, торкаються морфології, систематики і біології грибів. Загальні знання з фармацевтичної ботаніки допомагають студентам фармацевтичного факультету в виборі певної групи таксонів і конкретних об'єктів, що вірогідно мають лікарські властивості або здатні до синтезу біологічно активних речовин, що обґрунтовує подальше їх вивчення. Наукові

дані за встановленими особливостями їх будови і біології використовуються під час виконання наукових робіт з фармакогнозії.

Виконання реферату з фармацевтичної ботаніки за будь-якою темою сприяє формуванню у студентів умінь щодо застосовування знань в процесі подальшого навчання, а також у професійній діяльності та дбайливого ставлення до навколишнього середовища, раціонального використання рослинних ресурсів флори України та їх охорони.

За навчальним планом спеціальності «фармація» на 3 курсі студенти виконують курсову роботу з фармакогнозії. Курсова робота – це вид самостійної роботи, що направлено на поглиблення теоретичних знань та формування й вдосконалення практичних навичок під час вирішення професійного ситуаційного завдання. Тематика завдань з курсових робіт повинна відповідати програмі з фармакогнозії, або наукової тематиці кафедри.

Під час виконання курсової роботи студент повинен отримати навички:

- аналізу інформації, як загальнотеоретичної, так і спеціальної з лікарських рослин, лікарської рослинної сировини або інших цінних для фармації об'єктів і лікарським засобам на їх основі;
- аналізу лікарської сировини, що отримані на практичних заняттях.

Окремі роботи мають теоретичний характер і торкаються огляду класифікації, структури і методів дослідження природних сполук рослин, що можуть використовуватись у синтезі їх біологічно активних похідних, наприклад, хіназолінова циклічна система. У межах наукової тематики кафедри курсові проекти стосуються аналізу певних властивостей біологічних об'єктів, як то – ферментативні, лектинові, антиоксидантні, детоксикуючі, фітонцидні. В умовах біологічного експерименту у якості тест об'єктів використовують молоко, біологічну рідину, яєчний жовток, мікроорганізми.

Велике значення мають виступи на конференціях, де студенти надають результати своєї науково-дослідної роботи у вигляді доповідей. Практика проведення конференції молодих вчених сприяє міжкафедральній і міжвузівській інтеграції, набуваючи при цьому можливості впливати на фармацевтичну освіту і в цілому на фармацевтичну галузь, зокрема інтеграції принципів біоетики. Задоволення результатами проведеної роботи дозволяє студентам замислитися про продовження наукових досліджень, що відкриває перспективу професійної наукової діяльності.

Літня учбово-польова практика фармацевтичної ботаніки і учбова з фармакогнозії, які проводяться після 2-го і 3-го року навчання фармацевтів – це найкраща можливість втілення біоетичних принципів у виховання студентів. Літня практика дає можливість закріпити отримані теоретичні знання й зв'язати їх з життям об'єкту, що вивчається в природних угрупованнях. Студенти, що проходять практику з фармацевтичної ботаніки, набувають практичних навичок у визначенні рослин різних таксонів. Опановують техніку збору, сушіння рослин. Вчать графічно й естетично монтувати гербарні зразки. Знайомляться з екологічними аспектами охорони природи.

Під час проходження практики з фармакогнозії студенти закріплюють знання з номенклатури, морфології лікарської сировини. Вчать правильно визначати лікарські рослини й відрізняти їх від домішок

в природних умовах зростання. Отримують навички збору, сушіння і доведення сировини до стандартного стану. Студенти, що займаються науковою роботою, збирають плоді тіла грибів для подальшого виділення в культуру.

Екскурсії під час літньої практики проводяться навколо м. Донецька, на базі Донецького ботанічного саду НАН України. Чудову нагоду знайомства з різноманітним рослинним світом мають студенти, які проходять практику як з медичної ботаніки, так і з фармакогнозії на базі Національного природного парку «Синевир» Міжгірського району Закарпатської області. Головною перевагою проведення практики в Карпатах є знайомство в природних умовах з великою кількістю об'єктів фармакогнозії, які на південному сході України в природних умовах зустрічаються рідко, або зовсім відсутні. Особливо це стосується рослин, що занесені до «Червоної книги України»: арніка гірська, плаун-баранець, росіянка кругло листа та ін. Неконтрольоване використання цих цінних рослин, призвело до того, що їх запаси практично знищені й промислова заготівля заборонена. Проведення практики в умовах природного парку сприяє грамотному ставленню майбутніх провізорів до рослинних ресурсів і природи в цілому.

### Реферат

#### ИНТЕГРАЦИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ ПРОВИЗОРОВ

Никитина О. А., Попович В.П., Шенгоф Ю.А.

Ключевые слова: интеграция, фармация, принципы биоэтики, самостоятельная работа, курсовой проект, летняя практика.

Статья рассматривает вопросы интеграции современных тенденций фармацевтической науки в образования провизоров на основе принципов биоэтики. В процессе разработки и воплощения новых фармацевтических препаратов всегда возникают вопросы их экологической, медицинской и этической безопасности. Научная работа, которая проводится на кафедре фармакогнозии, технологии лекарств и медицинской ботаники по теме "Получить и апробировать новые препараты биологически активных высокомолекулярных соединений из базидиальных грибов и других организмов" объединяет фундаментальную и прикладную науку, а также производство. Форму научной работы имеет отчет о самостоятельной работе по фармацевтической ботанике. Отдельные рефераты, которые выполняются в пределах научной тематики кафедры, касаются морфологии, систематики и биологии грибов. Следующим уровнем, студенческой научной работы является курсовой проект по фармакогнозии. Предложенные темы касаются анализа определенных свойств биологических объектов, таких как ферментативные, лектиновые, антиоксидантные, детоксицирующие, фитонцидные. В условиях биологического эксперимента в качестве тест-объектов используют молоко, биологическую жидкость, яичный желток, микроорганизмы. Летняя учебно-полевая практика по фармацевтической ботанике и учебная по фармакогнозии - это наилучшая возможность воплощения биотических принципов в воспитании студентов, где в естественных условиях формируется грамотное отношение будущих провизоров к растительным ресурсам и природе в целом.

### Summary

#### INTEGRATION OF SCIENTIFIC RESEARCHES IN COURSE OF PHARMACISTS' TRAINING

Nikitina O.A., Popovich V.P., Shenhof Ya.A.

Key works: integration, pharmacy, bioethics, self-learning, summer practical training.

This article is devoted to the integration of the latest tendencies in pharmaceuticals into the training of pharmacists on the basis of bioethical principles. The development and introduction of new drugs into clinical practice is usually accompanied with the questions referring to their ecological, medical, and ethical safety. The research work "Development and approbation of new bioactive high-molecular compounds obtained from club fungi and other organisms" carried out at the Department of Pharmacognosy, Medicine technologies and Medical Botany comprises fundamental and applied science. Term paper on pharmacognosy is another important stage in students' research work. Its themes may refer to the analysis of certain properties of biological matters such as enzymatic, lectin, antioxidant, detoxifying properties. During the biological experiments students are offered to use milk, biological fluids, vitellus, microorganisms as test objects. Summer field study on pharmaceutical botany and practice on pharmacognosy seems to be the best possibility to introduce bioethical principles students' education.

### Висновки

Планування і виконання теми «Отримати і апробувати нові препарати біологічно активних високомолекулярних сполук з базидіальних грибів і інших організмів» на кафедрі фармакогнозії, технології ліків і медичної ботаніки фармацевтичного факультету поєднує фундаментальну та прикладну науку і готує базу для біотехнологічної освіти фармацевтів в ДонНМУ ім. М. Горького. Принципи біоетики сприяють розвитку біотехнології як наукової дисципліни й прикладної науки і подальшої інтеграції біотехнології в фармацевтичне виробництво.

### Література

1. Мех О.А. Фармацевтичні наукові дослідження і розробки в Україні (на сучасному етапі) / Мех О.А. // Історія України: 36. статей. – К.-Донецьк : Рідний край, 2001. – Вип. 19. – С.143-151.
2. Поттер В. Р. Биоэтика. Мост в будущее/ Поттер В. Р. – К, 2002. –216 с.
- 3.Трошкова Г.П. Методологические аспекты преподавания биотехнологии на фармацевтическом факультете/ Г.П. Трошкова, Н.О. Карабинцева // Современные проблемы науки и образования. – 2007. – № 6 – С. 53-56
4. Загвязинский В.И. Теория обучения: современная интерпретация / Загвязинский В.И. – М. : Медицина, 2006. – 192 с.

УДК 612.8+615.21

Панова Т.І., Натрус Л.В., Прокоф'єва Н.В.

**ДОКЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НА ЩУРАХ КОМЕНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ПОТЕНЦІЙНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Донецьк

З метою визначення токсичних і кумулятивних властивостей коенової кислоти, як потенційної лікарської речовини для купірування морфінного абстинентного синдрому, у гострому досліді 32 білими щурами вводили різні дози цього препарату. Визначали середню смертельну дозу ( $LD_{50}$ ), введення якої викликає загибель 50% тварин. Використовували експрес-метод В.Б. Прозоровського. Визначили, що  $LD_{50}$  для самців складає  $(844 \pm 84)$ , а для самок  $(905 \pm 77)$  мг/кг. Максимально стерпна доза – 631 мг/кг. За допомогою пробитів і робочих пробитів графічно визначали величину  $LD_{50(1)}$  (середню смертельну дозу за результатами загибелі тварин у першу добу після введення).  $LD_{50(1)}$  для самців 1189 мг/кг, для самок – 1260 мг/кг, тобто коенова кислота – малотоксична речовина (4-й клас токсичності за класифікацією Hodge, Sterner). Індекс кумуляції для самців і самок 0,29 – кумулятивні властивості незначні.

**Ключові слова:** летальна доза, кумуляція, коенова кислота

Робота виконана у рамках НДР ДонНМУ «Механізми опіоїдної рецепції» (державний реєстраційний номер 0101U007982)  
Робота виконана за підтримки гранта Президента України № 34 за 2005 р.

**Вступ**

У попередніх дослідженнях на щурах було виявлено ряд властивостей коенової кислоти як на системному, так і на клітинному рівнях. Зокрема, на системному рівні було виявлено її антиабстинентну, аналгетичну, анксиолітичну дію [2, 3, 4]. А завдяки спектрофотометричним дослідженням, радіолігандному аналізу, квантовохімічному модулюванню зв'язків була запропонована гіпотеза мембранного механізму взаємодії цієї молекули з опіоїдним рецептором [5, 6]. Розглядається питання про потенційну можливість застосування цієї молекули як лікарської речовини для купірування проявів морфінного абстинентного синдрому.

Мета дослідження – вивчити токсичні і кумулятивні властивості коенової кислоти. Необхідність такого вивчення продиктована загальбіологічною вимогою безпеки до всіх потенційних лікарських речовин. Відомий постулат говорить про те, що будь-які ліки у великих дозах стають отрутою. Тому дуже важливо знайти ту гранично припустиму дозу речовини, коли вона з ліків перетворюється на отруту.

**Матеріал та методи дослідження**

Дослідження виконано на самцях і самках білих щурів масою 180–210 г у віці 8–10 місяців. Тварини утримувалися в клітинах групами по чотири особи при вільному доступі до води і їжі і постійному світло-темному режимі (12/12 год). Температуру в приміщенні підтримували на рівні близько 20°C. Робота з тваринами проводилася з дотриманням правил Гельсінської декларації про гуманне відношення до тварин [7], прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Європейської конвенції з використання хребетних тварин для експериментів (1986 р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законів України.

Вивчення гострої токсичності було проведено у два етапи. На першому етапі визначали дози, що лежать у зоні летальної їх дії. Обмеженій кількості тварин (три групи, по дві особи в кожній групі) внутрішньочеревинно вводили коенову кислоту в дозах 100

мг/кг, 1000 мг/кг, 2000 мг/кг [9]. Використовували 2,5 %, 5,0 % і 10,0 % коенової кислоти. Обсяг розчину, що вводиться, 4 мл. Двом контрольним щурам внутрішньочеревинно вводили 4 мл фізіологічного розчину.

На другому етапі, з урахуванням величини орієнтовної смертельної дози, отриманої на першому етапі (1000 мг/кг), визначали середню смертельну дозу коенової кислоти, введення якої викликає загибель 50 % стандартної групи піддослідних тварин ( $LD_{50}$ , мг/кг). Використовували експрес-метод визначення середніх ефективних заходів впливу на біологічні об'єкти, запропонований В.Б. Прозоровським [8]. Застосовували чотири дози коенової кислоти з інтервалом по логарифмічній шкалі, рівним 0,1. Натуральні значення доз були наступні: 631 мг/кг, 794 мг/кг, 1000 мг/кг, 1260 мг/кг. Обсяг розчину, що вводився, становив 4 мл. Для випробування кожної дози використано по шість щурів: три самці і три самки. Після введення коенової кислоти за тваринами спостерігали чотирнадцять діб. Реєстрували летальні випадки, якщо такі були.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Результати орієнтовного методу визначення летальних доз коенової кислоти для щурів наведені в табл. 1.  $LD_{50}$  може знаходитись в районі 1000 мг/кг, як це видно з цієї таблиці. У контрольній групі летальних випадків не спостерігали.

**Таблиця 1**  
Летальність білих щурів при внутрішньочеревинному введенні коенової кислоти в орієнтовному експерименті

Доза, мг/кг	Кількість тварин в досліді	Кількість померлих
100	2	-
1000	2	1
2000	2	2

Динаміка загибелі тварин у ході другого етапу експерименту при однократному введенні коенової кислоти в одній із доз відбита в табл. 2. При цьому наведені результати тільки трьох діб спостереження (а не чотирнадцяти), так як після трьох діб загибель тварин не реєструвалася.

Таблиця 2  
Динаміка летальності щурів при внутрішньочеревинному  
однократному введенні однієї із чотирьох сусідніх доз ко-  
менової кислоти

Доза, мг/кг	Кількість тварин в досліді	Кількість помер- лих	День загибелі		
			1	2	3
Самці					
631	3	0	-	-	-
794	3	2	-	2	-
1000	3	2	1	1	-
1260	3	3	2	1	-
Самки					
631	3	0	-	-	-
794	3	1	-	1	-
1000	3	2	-	2	-
1260	3	3	2	1	-

Табличним способом визначили, що при такій динаміці летальності  $LD_{50}$  для самців складає  $(844 \pm 84)$  мг/кг, а для самок  $(905 \pm 77)$  мг/кг [8].

Будували криві «доза коменової кислоти – летальність у перший день» (рис. 1, криві 1), вирівнювали їх за допомогою пробитів і робочих пробитів – одержували умовну лінію регресії (рис. 1, криві 2). Використовували оригінальну таблицю Weiss [8].

По отриманих лініях графічно визначали величину логарифму  $LD_{50(1)}$  (середньої смертельної дози за результатами спостереження загибелі тварин у першу добу після введення). Знайшли, що  $LD_{50(1)}$  для самців 1189 мг/кг, для самок – 1260 мг/кг.

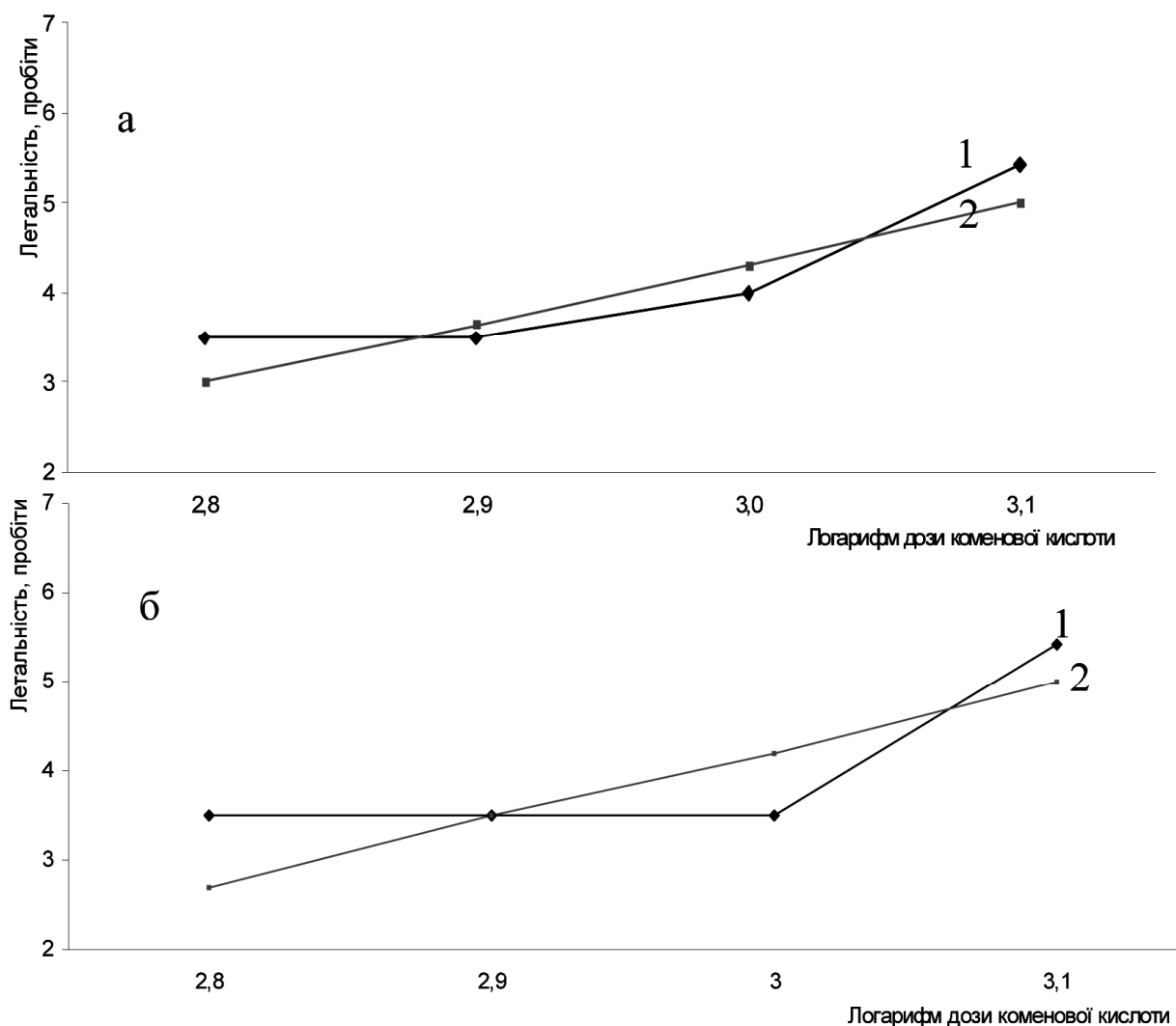


Рис. 1. Летальність білих щурів у перший день після введення смертельних доз коменової кислоти (а – самців; б – самок).

Орієнтовний мінімум інформації про кумулятивні властивості коменової кислоти для щурів одержали шляхом розрахунку індексу кумуляції ( $I_k$ ) на основі результатів гострого дослідження. Розраховували  $I_k$  по формулі

$$I_k = 1 - LD_{50(14)} / LD_{50(1)},$$

де  $LD_{50(1)}$  – середня смертельна доза за результатами спостереження загибелі тварин у першу добу після введення, а  $LD_{50(14)}$  – середня смертельна доза за результатами загибелі тварин за чотирнадцять днів

спостереження після одноразового введення коменової кислоти. Одержали:

$$\text{для самців } I_k = 1 - 841 / 1189 = 1 - 0,71 = 0,29,$$

$$\text{для самок } I_k = 1 - 891 / 1260 = 1 - 0,71 = 0,29.$$

Результати проведених досліджень дозволяють вважати коменову кислоту малотоксичною речовиною (четвертий клас токсичності відповідно до класифікації Hodge, Sterner) [10]. Речовини цього класу при внутрішньочеревинному введенні характеризуються величиною  $LD_{50}$  від 101 до 1000 мг/кг [10]. Оскільки



величина LD<sub>50</sub> (844 мг/кг для самців і 905 мг/кг для самок) коенової кислоти дуже близька до 1000 мг/кг (прикордонної дози між четвертим і п'ятим класами), є підстава вважати токсичність коенової кислоти як прикордонну між малотоксичною і практично нетоксичною. Введення дуже великих доз будь-якої речовини (навіть абсолютно нешкідливої) може привести до смерті.

Дані цього дослідження дозволяють вважати дозу 631 мг/кг як максимально стерпну (можливо – токсичну) (LD<sub>0</sub>). На підставі наших попередніх досліджень умовно терапевтичною (мінімальною) дозою коенової кислоти для щурів можна вважати дозу 10 мг/кг, оптимальною – 30-50 мг/кг, а максимальною терапевтичною – 90 мг/кг [4]. Таким чином, можна констатувати, що існує значний (достатній) запас для терапевтичного діапазону дії коенової кислоти. Також можна говорити про низьку імовірність випадкового передозування.

Аналізуючи отримані значення індексу кумуляції ( $I_k=0,29$ ) для коенової кислоти, можна зробити попередній висновок, що вона має незначні кумулятивні властивості. Вважається, що чим ближче величина  $I_k$  до 0, тим менше виражені кумулятивні властивості (коли LD<sub>50(1)</sub> і LD<sub>50(14)</sub> збігаються, тобто  $I_k$  дорівнює нулю, – кумуляція зовсім не виражена). Чим ближче  $I_k$  до одиниці (тобто, чим пізніше гинуть тварини), тим більше вірогідність наявності кумулятивних властивостей у речовини [10].

Це може говорити про те, що коенова кислота не небезпечна з погляду здатності викликати хронічні отруєння при тривалому впливі малих доз. Однак при прогнозуванні варто виявляти обережність внаслідок можливості виникнення хронічних ефектів, що у даному дослідженні не вивчалися. Маються на увазі можливі ушкодження систем дихання, серцево-судинної, репродуктивної і т.д. Настільки розгорнуте питання може стати предметом окремого вивчення.

Про те, що для коенової кислоти характерний функціональний тип кумуляції, але не матеріальний, тобто посилення кінцевого токсичного ефекту при додаванні нових доз речовини зв'язано не з його накопиченням, а з сумацією функціональних токсичних ефектів в організмі, говорять наступні виявлені закономірності: після одноразового введення великих доз коенової кислоти загибель тварин спостерігалася тільки протягом однієї-двох діб, але не довше. Це говорить про досить швидкий метаболізм чи виведення з організму.

Що стосується статевих розходжень токсичних і кумулятивних властивостей коенової кислоти, то вони виражені дуже слабко. Можна відзначити, що самки дещо легше переносять коенову кислоту: токсичні властивості цієї речовини виявляються більше у самців, а кумулятивні більше виражені у самок. Приймаючи до уваги, що у самок краще виражений підшкірний жировий прошарок, можна з обережністю припускати, що коенова кислота (чи її метаболіти) накопичується в жировій клітковині. А оскільки  $I_k$  для самців і самок однакові, можна вважати, що для кумулятивних властивостей коенової кислоти немає статевих розходжень.

Безумовно, кумуляція будь-якої екзогенної речовини в організмі – явище негативне в загальнобіологі-

чному розумінні, тому що є причиною патологічних процесів, що призводять до порушення гомеостазу, навіть до смертельного результату. При цьому не має значення, по якому типу вона протікає: матеріальному чи функціональному. Але зате наявність кумуляції (навіть не занадто вираженої) свідчить про відсутність залежності від речовини, оскільки ці два процеси є зв'язаними, точніше – зворотно пропорційними [1]. Це істотний плюс, якщо розглядати коенову кислоту як потенційний лікарський засіб для купірування абстинентного синдрому, і якщо взяти до уваги, що багато з тих ліків, які застосовуються сьогодні з цією метою (метадон, бупренорфин) мають таку властивість: з часом від них розвивається звикання і залежність у результаті їхнього тривалого вживання, від чого знижується їх терапевтична ефективність. Крім того, деякі лікарські речовини, що застосовуються сьогодні, дають і інші важкі побічні негативні ефекти: галоперидол викликає розлади в екстрапірамідній системі, транквілізатори – седацию, нейролептиками труються. У відношенні ж коенової кислоти подібних явищ не виявлено.

Таким чином, отримані дані мають цілком очевидний прикладний аспект.

### Висновки

Коенова кислота має незначні токсичні властивості (четвертий клас токсичності із п'яти можливих, за класифікацією Hodge, Sterner) і майже невиражену здібність накопичуватися в організмі.

### Література

- Голиков С.Н. Общие механизмы токсического действия / С.Н. Голиков, И.В. Саноцкий, Л.А. Тиунов. - Л. : Медицина, 1986. - 279 с.
- Казаков В.Н. Влияние коеновой кислоты на уровни депрессивности и ориентировочно-исследовательской активности морфийзависимых крыс при абстинентном синдроме / В.Н. Казаков, Т.И. Панова, Б.В. Крылов, Л.Е. Панова // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2002. - Т. 11, № 3. - С. 291-296.
- Казаков В.Н. Купирование морфийного абстинентного синдрома у крыс с помощью коеновой кислоты / В.Н. Казаков, Т.И. Панова, Б.В. Крылов, Ю.Е. Панов // Нейрофизиология. - 2003. - Т. 35, № 1. - С. 50-55.
- Казаков В.Н. Зависимость степени анальгетического эффекта коеновой кислоты от её дозы / В.Н. Казаков, Т.И. Панова, Б.В. Крылов, Ю.Е. Панов // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. - 2003. - № 3. - С. 2-13.
- Панова Т.И. Механизм взаимодействия коеновой кислоты с опиоидным рецептором / Т.И. Панова // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. - 2008. - Т. 4, № 1. - С. 48-51.
- Панова Т.И. Различия влияния коеновой кислоты на активацию опиоидных рецепторов алкалоидными и пептидными лигандами / Т.И. Панова // Университетская клиника. - 2008. - Т. 4, № 1. - С. 68-74.
- Принципы ухода за лабораторными животными. Директива 86/609/ЕЕС. - М., 1986.
- Прозоровский В.Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты / В.Б. Прозоровский // Токсикологический вестник. - 1998. - № 1. - С. 28-32.
- Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ / Саноцкий И.В. - М. : Медицина, 1970. - 343 с.
- Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств : [методические рекомендации] / под ред. А.В. Стефанова. - К. : Авиценна, 2002. - 568 с.

### Реферат

#### ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА КРЫСАХ КОМЕНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Панова Т.И., Казаков В.Н., Натрус Л.В., Прокофьева Н.В.

Ключевые слова: летальная доза, кумуляция, коменовая кислота

С целью выяснения токсических и кумулятивных свойств коменовой кислоты как потенциального лекарственного вещества для купирования морфинного абстинентного синдрома, в остром опыте 32 белым крысам вводили разные дозы этого препарата. Определяли среднюю смертельную дозу ( $LD_{50}$ ), введение которой вызывает гибель 50 % животных. Использовали экспресс-метод В.Б. Прозоровского. Выявили, что  $LD_{50}$  для самцов составляет  $(844 \pm 84)$  мг/кг, а для самок –  $(905 \pm 77)$  мг/кг. Максимально терпимая доза – 631 мг/кг. С помощью пробитов и рабочих пробитов графически определили величину  $LD_{50(1)}$  (среднюю смертельную дозу по результатам гибели животных в первые сутки после введения).  $LD_{50(1)}$  для самцов 1189 мг/кг, а для самок – 1260 мг/кг, т.е. коменовая кислота – малотоксичное вещество (4-й класс токсичности по классификации Hodge, Sterner). Индекс кумуляции для самцов и самок 0,29, т.е. кумулятивные свойства – незначительные.

### Summary

#### PRECLINICAL STUDIES OF COMENIC ACID AS POTENTIAL MEDICAL AGENT ON RATS

Kazakov V.N., Panova T.I., Natrus L.V., Prokofieva N.V.

Key words: lethal dose, cumulation, comenic acid.

In order to study toxic and cumulative properties of comenic acid as potential medical agent for the rapid relief of morphine abstinence syndrome, 32 white rats were injected with the different dose of this substance. We determined the mean lethal dose ( $LD_{50}$ ), which being injected may cause the death in 50% of the rats. The express method of V.B. Prozorovskiy was used. It was found out the  $LD_{50}$  for males was  $(844 \pm 84)$  mg/kg, while for females was  $(905 \pm 77)$  mg/kg. The maximal tolerable dose was 631 mg/kg. By using probits and working probits the value of  $LD_{50(1)}$  (mean lethal dose according to the results of animals' death during the first day after injection) was determined graphically.  $LD_{50(1)}$  for males was 1189 mg/kg and for females was 1260 mg/kg, that meant that comenic acid was low-toxic substance (the 4th level of toxicity according to Hodge, Sterner classification). Index of cumulation for males and females constituted 0,29, that meant the cumulation properties were insignificant.

УДК 543.395:616-092.9:612.015

Резуценко Ю.К.

## СТАН ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВПЛИВУ ПОЛІЕФІРІВ

Харківський національний медичний університет

*Поліефіри на основі гліцеролу (Л-564), ксиліту (Л-805) і пропіленгліколю (Л-10002) характеризуються великим об'ємом виробництва, широким використанням, надходженням до водних об'єктів довкілля, негативним впливом на організм. Встановлено, що тривала дія поліефірів у 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на організм щурів супроводжується підвищенням вмісту ТБК-активних продуктів і карбонільних груп окисно-модифікованих білків крові на фоні зниження активності супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази еритроцитів. Доза речовин 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> виявляється недіючою.*

**Ключові слова:** прості поліефіри, теплокровні тварини, вільнорадикальне окислення, антиоксидантна система.

*Робота виконана у рамках науково-дослідної роботи ХНМУ «Вивчення механізмів біологічної дії простих поліефірів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього середовища» (№ держреєстрації 0110U001812).*

### Вступ

Вплив численних хімічних факторів на організм може індукувати процеси вільнорадикального окислення і посилити утворення та накопичення продуктів неферментативних окислювальних реакцій. Результати оцінки стану окислювального гомеостазу у біологічних субстратах останнім часом тлумачать як об'єктивні показники загального стану організму, активності та особливостей функціонування його регуляторних систем. Ці результати можуть також свідчити про глибину й ступінь виразності пошкоджуючої дії факторів, у тому числі, хімічного походження [7, 10].

Несприятливим чинником довкілля є надлишкове надходження до водних об'єктів господарського та культурного побутового призначення простих поліефірів на основі гліцеролу (Л-564), ксиліту (Л-805), пропіленгліколю (Л-10002). Ці сполуки характеризуються не тільки великим об'ємом синтезу, а також

широким використанням у різних галузях народного господарства та побуті як основу промислового випуску пластмас, пінопластів, епоксидних смол, лаків, миючих засобів, емульгаторів, антикорозійних і бактерицидних препаратів, флотореагентів, гідравлічних, гальмівних та охолоджуючих речовин тощо [6]. Для Л-564, Л-805 і Л-10002 відсутня комплексна токсикологічна характеристика, не визначений прогноз біологічної активності та віддалених наслідків впливу на організм. У зв'язку з цим актуальним є проведення глибоких і всебічних досліджень з метою розробки комплексних еколого-гігієнічних заходів щодо санітарної охорони водойм у системі «навколишнє середовище – здоров'я населення».

Метою даного дослідження була оцінка тривалого впливу поліефірів на основі гліцеролу (Л-564), ксиліту (Л-805), пропіленгліколю (Л-10002) у дозах 1/10, 1/100 і 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> на вміст ТБК-активних продуктів і карбонільних окисно-модифікованих білків сироватки

крові, активність супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази еритроцитів щурів.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі використано зразки речовин з регламентованими фізико-хімічними характеристиками, синтезовані та надані НВО «Синтез ПАВ» (м. Шебекіно, Росія): Л-564 - продукт взаємодії сахарози та гліцеролу з пропіленоксидом, Л-805 – поліоксипропіленпентол, Л-10002 – поліоксиетиленоксипропілендіол. Експерименти проведено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 200-220 г. Проведення процедур з експериментальними тваринами здійснено згідно з вимогами Державного комітету з етики. Тварини утримувались у стаціонарних умовах виварію за постійної температури та природного освітлення [4]. Їх піддавали пероральній затравці за допомогою зонда водними розчинами речовин щоденно протягом 30 діб у дозах 1/10, 1/100 і 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>. Це відповідно складало для Л-564 – 1,47, 0,147 і 0,0147 г/кг; Л-805 – 1,97, 0,197 і 0,0197 г/кг; Л-10002 – 3,84, 0,384 і 0,0384 г/кг маси тварин. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми води. Дослідження біохімічних параметрів здійснювали на 30-ту добу після початку експерименту. Забій тварин проводили шляхом декапітації, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію.

Вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові визначали за методом Федорової та співавт. [8], що базується на реакції між МДА й тіобарбітуровою кис-

лотою, яка за умов високої температури та кислого середовища відбувається з утворенням забарвленого триметинового комплексу з максимумом поглинання при довжині хвилі 532 нм. Оцінку окислювальних модифікацій білків сироватки крові проводили за вмістом карбонільних груп, які реагують з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідразону, оптичну щільність яких реєстрували при довжині хвилі 370 нм [5]. Активність супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1) еритроцитів визначали спектрофотометричним методом за ступенем інгібування відновлення нітросинього тетразолію [1]. Активність глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) (ГПО) еритроцитів визначали за методом Моїна та співавт. [3]. Для перевірки гіпотез щодо рівності генеральних середніх двох незалежних, незв'язаних вибірок використовували t-критерій Стюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант [2].

### Результати та їх обговорення

На 30-ту добу експерименту поліефіри у дозі 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> не призводили до змін показників вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту.

Дія речовин у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub> призводила до підвищення в сироватці крові вмісту ТБК-активних продуктів і карбонільних груп окисно-модифікованих білків (ОМБ) (табл. 1).

Таблиця 1  
Вплив поліефірів на вміст ТБК-активних продуктів і карбонільних груп окисно-модифікованих білків крові щурів (М±т, n=10)

Речовина	Доза, ДЛ <sub>50</sub>	ТБК-активні продукти (мкмоль/л)	Карбонільні групи окисно-модифікованих білків (мкмоль/мг білка)
Контроль		0,88±0,06	1,50±0,10
Л-564	1/10	1,48±0,11*	2,77±0,14*
	1/100	1,25±0,09*	2,21±0,12*
Л-805	1/10	1,36±0,09*	2,52±0,15*
	1/100	1,06±0,07*	2,04±0,11*
Л-10002	1/10	1,23±0,06*	2,01±0,12*
	1/100	0,93±0,04	1,90±0,10*

Примітка: \* - p<0,05 відносно контролю

Так, тривалий вплив дозою 1/10 ДЛ<sub>50</sub> супроводжувався статистично достовірним збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів і карбонільних груп ОМБ відповідно для Л-564 на 68% і 85%, Л-805 – 55% і 68%, Л-10002 – 40% і 34%, порівняно з контролем. Вплив речовин у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> був менш виразним: для Л-564 спостерігалось достовірне збільшення показників відповідно на 42% і 47%, Л-805 – 20% і 36%, порівняно з контрольною групою тварин. Для Л-10002 у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> підвищення вмісту ТБК-активних продуктів було недостовірним, на відміну достовірно-

го збільшення рівня карбонільних груп ОМБ (на 27%).

Таким чином, досліджувані поліефіри в організмі щурів при тривалому пероральному надходженні здатні підсилювати процеси, пов'язані з перекисним окисленням ліпідів й окислювальними модифікаціями білків.

На 30-ту добу експерименту спостерігали достовірне зниження активності супероксиддисмутази (СОД) і глутатіонпероксидази (ГПО) еритроцитів (табл. 2).

Таблиця 2  
Вплив поліефірів на активність супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази еритроцитів щурів (М±т, n=10)

Речовина	Доза, ДЛ <sub>50</sub>	Супероксиддисмутаза (ммоль/хв·г Hb)	Глутатіонпероксидаза (ммоль/хв·г Hb)
Контроль		16,4±1,1	0,32±0,01
Л-564	1/10	9,8±0,7*	0,16±0,01*
	1/100	10,3±0,8*	0,24±0,02*
Л-805	1/10	9,2±0,6*	0,18±0,01*
	1/100	10,6±0,9*	0,25±0,02*
Л-10002	1/10	11,3±0,9*	0,28±0,03*
	1/100	12,5±1,0*	0,30±0,02

Примітка: \* - p<0,05 відносно контролю

Найбільш виразний вплив на еритроцитарні ферменти виявила доза поліефірів 1/10 ДЛ<sub>50</sub>. Так, активність антирадикального ферменту СОД зменшувалася на 40% для Л-564, 44% для Л-805 і 31% для Л-10002, а активність ГПО відповідно на 50%, 44% і 12,5%, порівняно з контролем. Дія речовин у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> характеризувалася такою ж тенденцією, але менш виразною. Слід відзначити, що ГПО є ферментом антиоксидантної глутатіонзалежної системи, що знешкоджує не тільки перекис водню, але й органічні, у тому числі ліпідні пероксида, які утворюються в організмі внаслідок активації вільнорадикального окислення [9].

Таким чином, за умов тривалого перорального надходження простих поліефірів спостерігається напруження окремих ланок антиоксидантної системи з наступним її виснаженням. Більш сильний вплив на стан антиоксидантної системи чинили поліефіри на основі гліцеролу (Л-564) та ксиліту (Л-805).

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити наступні висновки:

1. Тривала дія простих поліефірів на основі гліцеролу (Л-564), ксиліту (Л-805) і пропіленгліколю (Л-10002) у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub> супроводжується виникненням значного напруження функціонування оксидантно-антиоксидантної системи, що підтверджується збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів і карбонільних груп окисно-модифікованих білків на фоні зниження активності супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази еритроцитів.

2. Найбільш виразний вплив на досліджувані показники чинять Л-564 і Л-805, особливо у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub>.

3. Доза 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> є недіючою на досліджувані показники.

4. Зсув оксидантно-антиоксидантної рівноваги у бік оксидантів за умов тривалого впливу поліефірів свідчить про розвиток в організмі щурів глибоких порушень окисно-відновлювальних, біоенергетичних

процесів, метаболізму основних енергетичних і пластичних матеріалів.

5. Такі показники, як ТБК-активні продукти, карбонільні групи окисно-модифікованих білків, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза можна використовувати як маркери оцінки ступеня тяжкості патологічних порушень в організмі експериментальних тварин за умов дії хімічних речовин.

### Література

1. Гуревич В.С. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутази / В.С.Гуревич, К.Н. Контридинова // Лаб. дело. – 1990. - № 4. – С. 44-47.
2. Лакин Г.Ф. Биометрия / Лакин Г.Ф. – М. : Высшая школа, 1990. – 154 с.
3. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатіонпероксидазы в эритроцитах / В.М. Моин // Лаб. дело. – 1986. - № 2. – С. 724-727.
4. Кожем'якін Ю.М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М.Кожем'якін, О.С.Хромов, М.А.Філоненко, Г.А.Сайфетдінова. – К. : Авіценна, 2002. – 156 с.
5. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е.Дубинина, С.О.Бурмистров, Д.А.Ходов, И.Г.Порохов // Вопр. мед. химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С.24-26.
6. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / [Попова Л.Д., Зайцева О.В., Кратенко Р.И. и др.]; Под ред. В.И. Жукова. – Х. : Торнадо, 2000. – 437 с.
7. Саприн А.Н. Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развития патологических процес сов / А.Н.Саприн, Е.В. Калинина // Успехи биологической химии. – 1999. – Т. 39. – С. 289-326.
8. Федорова Т.Н. Реакции с тиобарбитуровой кислотой для определения малонового диальдегида крови методом флюориметрии / Т.Н.Федорова, Т.С.Коршунова, Э.Г.Ларский // Лаб. дело. – 1983. - № 3. – С. 25-28.
9. Cohen G. Catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and cytochrome P-450 / G. Cohen // Enzymes in the nervous system. – N. Y., Oxford: Raven press. - 1983. – V. 4. – P. 315-330.
10. Girotti A. Lipid hydroperoxide generation, turnover and effectors action in biological systems / A. Girotti // J. Lipid Res. – 1998. – V. 39. – P. 1529-1542.

### Реферат

СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПОЛИЭФИРОВ

Резуненко Ю.К.

Ключевые слова: простые полиэфиры, теплокровные животные, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная система.

Полиэфиры на основе глицерола (Л-564), ксилита (Л-805) и пропиленгликоля (Л-10002) характеризуются большим объемом производства, широким использованием, поступлением в водные объекты окружающей среды. Выявлено, что длительное влияние полиэфиров в 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на организм крыс сопровождается повышением содержания ТБК-активных продуктов и карбонильных групп окислительно-модифицированных белков крови на фоне снижения активности супероксиддисмутази и глутатіонпероксидазы эритроцитов. Доза 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> определяется как недействующая.

### Summary

FREE RADICAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT PROPERTIES IN RATS UNDER LONG-TIME POLYETHER EXPOSURE

Rezunenکو Yu.K.

Keywords: polyether, warm-blooded animals, free-radical oxidation, anti-oxidant system.

Polyethers on basis of glycerol, xylite, and propylene glycol are characterized by more significant production volume, more common application and inflow into environmental water. It has been found out the prolonged polyether exposure in 1/10 and 1/100 LD<sub>50</sub> on rats results in increasing of TBA-active products and carbonyl groups of oxidative-modified blood proteins against the background of the decrease in activity of erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase. Dose of 1/1000 LD<sub>50</sub> is determined as noneffective dose.



УДК 612.826.33 : 612.46 : 577.152.1

Семененко С.Б.

## **СТРУКТУРА ХРОНОРИТМІВ КИСЛОТОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ПІД ВПЛИВОМ БЛОКАДИ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ**

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

*У роботі відображено циркадіанні особливості хроноритмічної організації кислоторегулювальної функції нирок під впливом блокади монооксиду нітрогену (NO). На фоні блокади синтезу NO виявлено підвищення екскреції іонів водню. Отримані результати вказують на порушення фазової структури ритму екскреції кислот відносно хронограм інтактної групи щурів.*

**Ключові слова:** циркадіанний ритм, нирки, монооксид нітрогену, шишкоподібна залоза.

### **Вступ**

Відомо, що всі фізіологічні процеси мають ритмічний характер [2,10] і проходять із визначеною періодичністю на різних рівнях організації [5], що забезпечує високу надійність функціонування організму [1]. Ритмічність розглядається як обов'язкова властивість живої матерії [8], а вивчення ритмів функціонування різних систем організму представляє безпосередній інтерес для сучасної біології і медицини [7,9].

Особливо важливе значення мають функціональні підходи в діагностиці і патології нирок, пов'язані з порушенням водно-сольового і кислото-основного гомеостазу [3]. Відомо, що нирки також характеризуються чіткою часовою організацією функцій, однак особливості циркадіанної організації та механізми участі внутрішньоклітинних месенджерів [6], зокрема NO у біоритмологічній регуляції ниркових функцій залишаються недостатньо вивченими [3,4].

### **Мета дослідження**

Проаналізувати особливості структури хроноритмів кислоторегулювальної функції нирок за умов блокади синтезу монооксиду нітрогену.

### **Матеріал і методи**

Досліди провели на 72 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,15-0,18 кг. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря на стандартному харчовому раціоні. Інтактну групу склали тварини (n=36), які перебували за умов звичайного світлового режиму (12.00С:12.00Т) упродовж семи діб. Досліджувану групу склали тварини (n=36), яким вводили N-нітро-L-аргінін (L-NNA) в дозі 20 мг/кг впродовж 7-ми днів. На 8-у добу тваринами проводили 5% водне навантаження підігрітою до кімнатної температури водогінною водою і досліджували параметри кислоторегулювальної функції нирок за умов форсованого діурезу.

Експерименти проводили з 4-годинним інтервалом впродовж доби. Вивчали рН сечі, екскрецію іонів водню, титрованих кислот, аміаку, амонійний коефіцієнт. Результати обробляли статистично методом "Косинор-аналізу", а також параметричними методами варіаційної статистики. Діагностика функціональних особливостей ґрунтувалася на основі аналізу змін характеристик мезору (середньодобового рівня), амплітуди, акрофази та форми кривої циркадіанного ритму. Отримані індивідуальні хронограми для кожної тварини групували за принципом ідентичності максимальної акрофази і розраховували методом "Косинор-аналізу" пересічні для кожної групи хронограм мезору,

амплітуду і фазову структуру (за інтервалом часу між акро- та батифазою).

Дослідження в інтактних та досліджуваних тварин у нічний період доби проводили при слабкому (2 лк) червоному світлі, яке практично не впливає на біосинтез мелатоніну шишкоподібною залозою (ШЗ). Всі етапи експерименту проведено з дотриманням основних вимог Європейської конвенції щодо гуманного ставлення до тварин.

Отримані експериментальні дані обробляли на персональних комп'ютерах пакетом програм EXCE-2003 (Microsoft Corp., США). Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки ( $\bar{x}$ ), її дисперсії і похибки середньої ( $S_x$ ). Для виявлення вірогідності відмінностей результатів у дослідній і контрольній групах тварин визначали коефіцієнт Стюдента ( $t$ ), після чого визначали вірогідність відмінності вибірок ( $p$ ) і довірчий інтервал середньої за таблицями розподілу Стюдента. Вірогідними вважали значення, для яких  $p < 0,05$ .

### **Результати дослідження та їх обговорення**

За нормальних умов ШЗ добова організація кислоторегулювальної функції нирок відзначалася циркадіанною періодичністю. Діапазон, в якому змінювався рН сечі впродовж доби, характеризувався межами від 7,46 до 8,02 з мезором  $7,7 \pm 0,08$  од. Амплітуда коливань ритму не перевищувала 4%. Максимальну кислотність сечі спостерігали о 24.00 год, низький її рівень реєстрували о 16.00 год.

Архітектоніка ритмів рН сечі та екскреції іонів водню мали обернено-пропорційну залежність: із збільшенням екскреції іонів водню кислотність сечі зменшувалася.

Динаміка екскреції титрованих кислот мала одnofазний характер з акрофазою о 8.00 год та батифазою о 24.00 год і мезором  $18,6 \pm 1,12$  мкмоль/ 2 год. Амплітуда ритму не перевищувала 25%. Високий рівень кислот, що титруються, у нічний проміжок доби узгоджувався зі змінами кислотності сечі.

Хроноритм екскреції аміаку двофазний. Максимальні величини показника припадали на 20.00 год, міні фаза – на 24.00 год. Середньодобовий рівень ритму становив  $37,9 \pm 1,43$  мкмоль/ 2 год.

За умов блокади синтезу NO спостерігалася підвищення екскреції іонів водню на фоні зниженої екскреції іонів натрію, що вказувало на активізацію роботи натрій-водневого антипорту. Біоритмічно це віддзеркалилося зниженням у всі періоди доби рівня рН сечі (рис. 1).

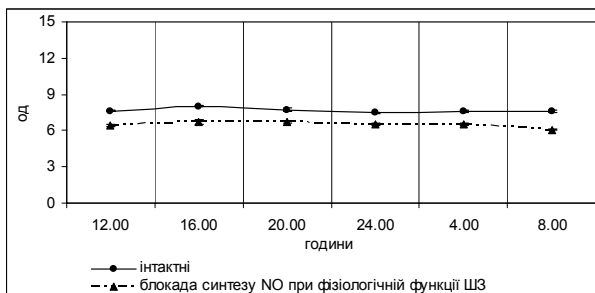


Рис. 1. Хроноритм рН сечі (од.) в білих щурів за умов блокади синтезу монооксиду нітрогену.

Зростання кислотності сечі пов'язано також із зменшенням екскреції аміаку. Середньодобовий рівень та амплітуда істотно знижувалися з контролем. Максимальні величини екскреції аміаку виявляли о 24.00 год, а мінімальні о 20.00 год (рис. 2). Циркадіанна динаміка екскреції кислот, що титруються, відзначалася порушенням фазової структури ритму відносно хронограм інтактної групи щурів. При цьому мезор

становив  $0,8 \pm 0,08$  мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату і був вірогідно нижчим від контролю, подібно змінювалась і амплітуда (табл.).

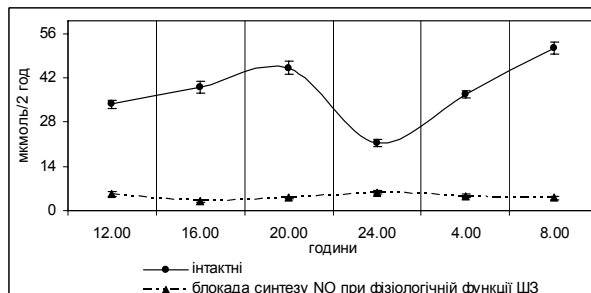


Рис. 2. Хроноритм екскреції аміаку (мкмоль/2год) в сечі білих щурів за умов блокади синтезу монооксиду нітрогену.

Таблиця

Вплив блокади монооксиду нітрогену на кислоторегулювальну функцію нирок білих щурів ( $\bar{x} \pm S_x$ ).

Показник	Інтактні тварини		Блокада синтезу NO	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
рН сечі	$7,7 \pm 0,08$	$2,5 \pm 0,61$	$6,5 \pm 0,12$ $p < 0,001$	$3,7 \pm 0,22$ $p = 0,400$
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год	$2,8 \pm 0,25$	$19,5 \pm 1,71$	$2,2 \pm 0,21$ $p = 0,096$	$14,3 \pm 1,11$ $p < 0,05$
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	$0,5 \pm 0,06$	$31,3 \pm 1,52$	$0,7 \pm 0,04$ $p < 0,01$	$13,7 \pm 1,11$ $p < 0,001$
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год	$18,6 \pm 1,12$	$27,9 \pm 1,11$	$2,4 \pm 0,15$ $p = 0,02$	$20,3 \pm 2,41$ $p = 0,017$
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	$3,4 \pm 0,45$	$34,9 \pm 1,41$	$0,8 \pm 0,08$ $p < 0,001$	$25,4 \pm 1,71$ $p < 0,01$
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год	$37,9 \pm 1,43$	$27,1 \pm 2,12$	$4,4 \pm 0,47$ $p < 0,001$	$22,4 \pm 2,11$ $p = 0,147$
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	$7,1 \pm 0,98$	$33,1 \pm 1,82$	$1,5 \pm 0,13$ $p < 0,001$	$16,1 \pm 1,12$ $p < 0,001$
Амонійний коефіцієнт	$2,1 \pm 0,15$	$13,2 \pm 1,82$	$2,1 \pm 0,27$ $p = 1,000$	$37,3 \pm 1,82$ $p < 0,001$

## Висновки

У всі періоди доби рівень рН істотно знижувався.

1. Підвищення екскреції іонів водню на фоні зниженої екскреції іонів натрію вказувало на активізацію роботи натрій-водневого антипорту.

2. Циркадіанна динаміка екскреції кислот, що титруються, відзначалася порушенням фазової структури ритму зі зниженням мезору та амплітуди відносно хронограм інтактної групи щурів.

## Література

- Агаджанян Н.А. Десинхронизация: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня / Н.А. Агаджанян, Д. Г. Губин // Успехи физиол. наук. - 2004. - Т. 35.
- Бондаренко Л.О. Вікові особливості хронобіологічних ритмів функціонування епіфізарно-тиреоїдної систем / Л.О. Бондаренко, Г.І. Губіна-Вакулик, В.О. Дунаев // Бук. мед. вісник. - 2003. - Т. 6, № 3-4. - С. 129-131.
- Гоженко А.І. Функціональний стан нирок при хронічній блокаді синтезу оксиду азоту в щурів / А.І. Гоженко, Н.І. Куксань, І.В. Погоріла // Мед. хім. - 2002. - Т. 4, № 4. - С. 65-66.
- Горбач Т.В. Динамика содержания метаболита оксида азота и адениловых нуклеотидов в почках при экспериментальном гломерулонефрите / Т.В. Горбач, В.И. Жуков // Клини. и эксперим. мед. - 2004. - Т. 13, № 1-2. - С. 97-99.
- Коркушко Х.В. Шишковидная железа: физиологическая роль в организме, функциональная недостаточность в пожилом возрасте, возможные пути коррекции / Х.В. Коркушко, В.Б. Шатило // Мед. Всесвіт. - 2003. - № 2. - С. 84-93.
- Кургалюк Н. Вплив L-аргініну й блокатора синтезу оксиду азоту Nw-нітро-L-аргініну на стан кальцієвої ємності мітохондрій печінки щурів із різною резистентністю до гіпоксії за умов дії стресорних навантажень / Н. Кургалюк, О. Іккерт, О. Горинь [та ін.] // Львівський нац. ун-т. ім. І. Франка [Електронний ресурс]. - Режим доступу: e-mail://biolog@franko.lviv.ua.
- Лабунец І.Ф. Влияние биологически активных факторов эпифиза на клеточный состав эпифиза костного мозга и селезенки у мышей разного возраста / И.Ф. Лабунец, Г.М. Бутенко, В.Х. Хавинсон // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2004. - Т. 137, № 5. - С. 581-583.
- Martino T. Daylight rhythm in gene expression of the normal murine heart / T. Martino, S. Arab, M. Straume [et al.] // J. Mol. Med. - 2004. - V. 82, № 4. - P. 256-264.
- Prata-Lima M.F. Effects of melatonin on the ovarian response to pinealectomy or continuous light in female rats: similarity with

polycystic ovary syndrome / M.F. Prata-Lima, E.C. Bacarat, M.J. Simoness // Brazil J. Med. Biol. Res. - 2004. - V. 37. - P. 987-995.

10. Zacharasiewicz A. Effect of inhalation times on exhaled NO / A. Zacharasiewicz, N. Wilson, C. Lex [et al.] // Влияние времени ингаляции на выделяемый азот. Pediat. Pulmonol. - 2004. - V. 38, № 4. - P. 335-338.

### Реферат

**СТРУКТУРА ХРОНОРИТМОВ КИСЛОТОРЕГУЛІРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПОД ВЛИЯНИЕМ БЛОКАДЫ МОНООКСИДА НИТРОГЕНА**

Семененко С.Б.

Ключевые слова: циркадианный ритм, почки, монооксид азота, шишковидная железа.

В работе изучены циркадианные особенности хроноритмической организации кислоторегулирующей функции почек под влиянием блокады монооксида азота (NO). Установлено, что блокада синтеза NO влияет на повышение экскреции ионов водорода. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении фазовой структуры ритма экскреции кислот относительно хронограмм контрольной серии животных.

### Summary

**STRUCTURE OF CHRONORHYTHMS OF ACID-REGULATING KIDNEY FUNCTION UNDER MONOXIDE NITROGEN BLOCK.**

Semenenko S.B.

Key words: circadian rhythm, kidneys, monoxide nitrogen, pineal gland.

The paper represents circadian characteristics of chronorhythmologic structure of kidney acid-regulating function under the influence of monoxide nitrogen block (NO). An increased excretion of nitrogen ions has been detected against the background of NO synthesis blockage. The obtained findings point out disturbances in the phase structure of the acid excretion rhythm of the relative to the chronograms of the intact group of rats.

УДК 616-008.9-089.843-092.4:615.468.6

**Скотнікова Л.В., Костенко В.О.**

### **СИСТЕМНА ДІЯ НОВИХ МОДИФІКОВАНИХ ХІРУРГІЧНИХ НИТОК НА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНІ ПРОЦЕСИ В ТКАНИНАХ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХІРУРГІЧНОЇ ТРАВМИ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*В експерименті на 45 білих щурах досліджено роль хірургічних шовних матеріалів у змінах вільнорадикальних процесів у тканинах печінки при хірургічній травмі на тлі хронічного психоемоційного стресу. Виявлено, що хірургічна травма (операція лапаротомії) супроводжується системними змінами окиснювальних процесів у організмі щурів на 3-тню добу післяопераційного періоду, призводить до зростання утворення супероксидного аніон-радикала ( $O_2^-$ ) мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом (ЕТЛ) клітин печінки, активації вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів. Моделювання хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу збільшує утворення  $O_2^-$  мікросомальним і мітохондріальним ЕТЛ у тканинах печінки на третю добу після хірургічної травми (лапаротомії) в серіях як без імплантації хірургічної нитки у міжм'язовий карман передньої черевної стінки, так і за умов імплантації немодифікованого кетгуту. Мексидол та L-аргінін, введені у складі хірургічних ниток, імплантованих у міжм'язовий карман передньої черевної стінки, коригують стрес-індуковане зростання у клітинах печінки продукції  $O_2^-$  мікросомальним і мітохондріальним ЕТЛ, активацію пероксидного окиснення ліпідів, зниження антиоксидантного потенціала.*

**Ключові слова:** хірургічна травма, хронічний стрес, вільнорадикальне окиснення, печінка, системна дія хірургічних шовних матеріалів, мексидол, L-аргінін.

Стаття є фрагментом планової НДР ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Кисень- та NO-залежні механізми ушкодження внутрішніх органів та їх корекція фізіологічно активними речовинами» (№ держреєстрації 0108U010079).

### Вступ

Хірургічна операція (хірургічне або оперативне втручання) розглядається як керована ятрогенна ме-

ханічна травма і являє собою комплексну дію на тканини або органи людини, що виконується з метою лікування, діагностики, корекції функцій організму за допомогою різних способів роз'єднання та з'єднання

тканин [11]. Хірургічна травма завжди супроводжується рановим процесом і стресовою реакцією [3,4,5,16]. У механізмах ранового процесу, больового синдрому, побічної дії анестетиків та операційного стресу, що розвиваються внаслідок хірургічного втручання, важливу роль відіграють процеси вільнорадикального окиснення [4,16]. Повідомляється про порушення про-оксидантно-антиоксидантного гомеостазу на усіх етапах розвитку хірургічної травми у клініці: на доопераційному етапі, під час операції і в післяопераційному періоді [3]. Слід зазначити, що при стресі до 75% усього пероксиду водню в організмі виробляє печінка [15].

Відповідно до сучасних уявлень порушення вільнорадикальних процесів займають важливе місце у механізмах розвитку хірургічної травми, і їхня корекція може розглядатися як важлива ланка у повноцінному захисті організму від хірургічної агресії. Проте роль хірургічних шовних матеріалів (ХШМ) у патогенезі ушкоджень, викликаних хірургічною травмою, залишається нез'ясованою. Якщо раніше ХШМ вважалися виключно пасивними засобами з'єднання тканин і їхня біологічна дія виявлялася поза пильною увагою дослідників, то в наш час ситуація істотно змінилася. Відомим є широкий спектр негативних і позитивних ефектів хірургічних ниток на метаболічний і морфо-функціональний стан зшитих тканин [13].

Новою вимогою до сучасного покоління імплантаційних матеріалів є наявність певних фармакологічних властивостей, спрямованих на профілактику ускладнень, обумовлених операцією, і забезпечення лікувального впливу на основне чи супутнє захворювання [8,13,19]. Виходячи з цього, ХШМ повинні активно брати участь у процесах загоєння хірургічної рани. Представляється можливим за допомогою надання нитці спрямованої фармакологічної активності тією чи іншою мірою попереджати або коригувати те тільки місцеві, але і системні порушення, викликані агресивними чинниками хірургічної травми.

Метою роботи є з'ясування ролі хірургічних шовних матеріалів у змінах вільнорадикальних процесів у тканинах печінки щурів за умов хірургічної травми на тлі хронічного психоемоційного стресу та розробка шляхів їхньої корекції з використанням хірургічних ниток, модифікованих стрес-протективними засобами (мексидолом, L-аргініном).

### Матеріали та методи

Дослідження були проведені на 45 білих щурах лінії Вістар масою 180-220 г у таких серіях: інтактні тварини (контроль); модель хірургічної травми (лапаротомія); лапаротомія з імплантацією різного ХШМ (кетгуту немодифікованого, кетгуту зі свинячої череві, модифікованого мексидолом і L-аргініном); лапаротомія на тлі хронічного психоемоційного стресу; лапаротомія з імплантацією названого ХШМ на тлі хронічного психоемоційного стресу. Евтаназію тварин проводили

через 3 доби після лапаротомії методом цервікальної дислокації під ефірним наркозом.

Для оцінки системної дії хірургічних ниток останні (довжиною 0.1 м) імплантували в між'язовий карман передньої черевної стінки [7]. Хронічний психоемоційний іммобілізаційний стрес відтворювали шляхом щоденної (протягом 12 діб до лапаротомії) іммобілізації щурів із зануренням у воду (у пластикових пляшках) при температурі  $+22.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$  протягом 3 годин [17].

Для одержання ХШМ, модифікованих сукцинат-вмісним антигіпоксантом мексидолом (2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинатом) та субстратом NO-синтазної реакції – L-аргініном, застосовували метод електролізної імпрегнації [10].

Утворення супероксидного аніон-радикала оцінювали в гомогенаті печінки при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ) у модифікації О.І. Цебржинського [14] з використанням спектрофотометру СФ-26 з такими індукторами: НАДН і НАДФН – для оцінки продукції супероксидного аніон-радикала ( $\text{O}_2^-$ ) відповідно мітохондріальним і мікросомальним електронно-транспортними ланцюгами (ЕТЛ).

Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у гомогенаті тканин печінки щурів оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметінового комплексу до і після 1,5-годинної інкубації [9]. Активність антиоксидантної (АО) системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час півторагодинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю АО ферментів – супероксиддисмутази (СОД) і каталази [9]).

Отримані дані піддавали статистичній обробці. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Вілка. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували t-критерій Ст'юдента для незалежних вибірок. У випадку, коли ряди даних не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Мана-Вітні.

### Результати дослідження та їх обговорення

Через три доби після виконання лапаротомії в печінці щурів значно зростає утворення  $\text{O}_2^-$  (див. табл.) мітохондріальним ЕТЛ – до  $16.34 \pm 0.31$  нмоль/г·с (на 6.2%,  $p < 0.05$ ). У той же час рівень продукції  $\text{O}_2^-$  мікросомальним ЕТЛ вірогідно не змінюється.



Таблиця

Показники стану вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту в тканинах печінки щурів через 3 доби після лапаротомії за умов моделювання хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу (M±m, n=45)

Умови досліджу	Продукція $O_2^-$ , нмоль/г·с		ТБК-реактанти, мкмоль/кг			СОД, од. акт.	Каталаза, мкат/г
	мікросомальним ЕТЛ	мітохондріальним ЕТЛ	до інкубації	після інкубації	приріст		
Інтактна серія	11.75 ±0.25	15.38 ±0.30	26.1 ±1.9	27.9 ±6.0	1.8 ±0.4	1.39 ±0.15	4.49 ±0.41
Лапаротомія без відтворення стресу:							
без імплантації кетгуту	12.42 ±0.45	16.34 ±0.31*	32.6 ±2.0 *	34.8 ±6.4	2.2 ±0.4	1.89 ±0.23	5.92 ±0.61
з імплантацією кетгуту	13.09 ±0.29 *	17.16± 0.37 *	39.7 ±2.1 */**	42.6 ±4.5	2.9 ±0.3 *	1.51 ±0.12	4.97 ±0.33
з імплантацією ХШМ, модиф. мексидолом	11.52 ±0.24 ***	15.89 ±0.32 ***	29.3 ±2.2 ***	31.0 ±5.1	1.7 ±0.5	1.84 ±0.15	6.27 ±0.43 */***
з імплантацією ХШМ, модиф. L-аргініном	12.05 ±0.43	15.09 ±0.46 **/***	27.5 ±3.1 ***	29.4 ±4.6	1.9 ±0.3 ***	1.89 ±0.08 */***	6.0 ±0.21 */***
Лапаротомія після відтворення стресу:							
без імплантації кетгуту	13.57 ±0.24 */****	17.94 ±0.29 */****	33.6 ±1.8 *	36.6 ±3.7	3.0 ±0.3 *	1.42 ±0.14	4.09 ±0.38 ****
з імплантацією кетгуту	15.02 ±0.28 */**/****	18.67± 0.24 */****	44.7 ±0.9 */**/****	49.0 ±5.8 *	4.3 ±0.5 */**/ ****	1.06 ±0.08 **/ ****	3.24 ±0.22 */****
з імплантацією ХШМ, модиф. мексидолом	12.56 ±0.42 ***	16.14 ±0.25 **/****	32.7 ±2.1 */****	34.9 ±3.2	2.2 ±0.2 **/****	1.47 ±0.13 ***	5.28 ±0.18 **/****
з імплантацією ХШМ, модиф. L-аргініном	12.11 ±0.28 **/****	16.20 ±0.37 **/****	34.3 ±2.3 */****	36.9 ±7.2	2.6 ±0.5 ***	1.53 ±0.18 ***	4.98 ±0.29 **/****

Примітка: \* –  $p < 0.05$  у порівнянні з результатом інтактної серії;\*\* –  $p < 0.05$  у порівнянні з даними відповідної серії, у якій виконували лапаротомію без імплантації ХШМ;\*\*\* –  $p < 0.05$  у порівнянні з даними відповідної серії, у якій виконували лапаротомію та імплантували немодифікований кетгут;\*\*\*\* –  $p < 0.05$  у порівнянні з даними відповідної серії без моделювання хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу.

Відтворення хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу перед виконанням лапаротомії достовірно збільшує утворення  $O_2^-$  мікросомальним і мітохондріальним ЕТЛ – відповідно до  $13.57 \pm 0.24$  нмоль/г·с (на 9.3%,  $p < 0.05$ ) та  $17.94 \pm 0.29$  нмоль/г·с (на 9.8%,  $p < 0.01$ ) на третю добу післяопераційного періоду у порівнянні з даними серії з лапаротомією без моделювання стресу.

Імплантація немодифікованого кетгуту у міжм'язовий карман передньої черевної стінки призводить до збільшення (у порівнянні з даними інтактної серії) у клітинах печінки вироблення  $O_2^-$  мікросомальним – до  $13.09 \pm 0.29$  нмоль/г·с (на 11.4%,  $p < 0.01$ ) та мітохондріальним – до  $17.16 \pm 0.37$  нмоль/г·с (на 11.6%,  $p < 0.01$ ) ЕТЛ. При цьому достовірних відмінностей одержаних результатів від даних серії з проведенням лапаротомії без імплантації нитки не виявлено.

Імплантація немодифікованого кетгуту у міжм'язовий карман передньої черевної стінки за умов відтворення хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу призводить до збільшення (у порівнянні з даними серії з лапаротомією та

імплантацією кетгуту без моделювання стресу) на третю добу післяопераційного періоду продукції  $O_2^-$  мікросомальним і мітохондріальним ЕТЛ – відповідно до  $15.02 \pm 0.28$  нмоль/г·с (на 14.7%,  $p < 0.001$ ) та  $18.67 \pm 0.24$  нмоль/г·с (на 8.8%,  $p < 0.01$ ). При цьому вироблення  $O_2^-$  мікросомальним ЕТЛ достовірно перевищує результат серії, у якій за умов стресу проводили лапаротомію. Подібної різниці з даними групи, де виконували лапаротомію, при імплантації кетгуту без моделювання стресу не виявляється. Тобто специфічна дія кетгуту стосовно стимулювання продукції  $O_2^-$  виявляється у більшій мірі за умов відтворення психоемоційного стресу.

Теоретичною передумовою можливості використання синтетичних та природних антиоксидантів і антигіпоксантів, спиртів, фенолів і оксипіридинів для модифікації ХШМ є їхня здатність справляти виражену біологічну дію у надмалих концентраціях ( $10^{-12}$  –  $10^{-13}$  М і нижче) [1].

За умов імплантації у міжм'язовий карман передньої черевної стінки ХШМ, модифікованого мексидолом, на третю добу післяопераційного періоду про-

дукція у клітинах печінки  $\text{O}_2^-$  мікосомальним і мітохондріальним ЕТЛ – відповідно на 12.0% ( $p < 0.01$ ) та 7.4% ( $p < 0.05$ ) поступається даним серії з використанням немодифікованого кетгуту.

При імплантації у міжм'язовий карман передньої черевної стінки ХШМ, модифікованого мексидолом, за умов відтворення хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу на третю добу післяопераційного періоду продукція у клітинах печінки  $\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ відповідно на  $(16.14 \pm 0.25 \text{ нмоль/г} \cdot \text{с})$  на 10.0% ( $p < 0.001$ ) поступається даним серії, у якій за умов стресу відтворювали лапаротомію. Подібної різниці з даними групи, де виконували лапаротомію, при імплантації модифікованого мексидолом ХШМ без моделювання стресу, ми не виявляли.

Мексидол відомий як препарат з багатфакторним механізмом дії. Найбільш важливими компонентами останнього є антиоксидантний, мембранотропний, протигіпоксичний, протиішемічний, антистресовий, нейропротекторний, вегетотропний, анксиолітичний, кардіопротекторний ефекти, здатність модулювати функціонування рецепторів і мембранозв'язаних ферментів і відновлювати нейромедіаторний баланс [2]. Раніше доведена здатність мексидолу, що вводиться в складі хірургічної нитки, стимулювати енергетичний метаболізм у тканинах нирок після нефротомії, активувати репаративні процеси в зшитих структурах органів сечовиділення та шлунково-кишкового тракту [8,13].

При імплантації у міжм'язовий карман передньої черевної стінки ХШМ, модифікованого L-аргініном, зменшується вироблення  $\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ: на 7.6% ( $p < 0.05$ ) у порівнянні з серією з проведенням лапаротомії без імплантації нитки та на 12.1% ( $p < 0.01$ ) у порівнянні з даними групи, де використовували немодифікований кетгут.

При імплантації у міжм'язовий карман передньої черевної стінки ХШМ, модифікованого L-аргініном, за умов відтворення хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу на третю добу післяопераційного періоду продукція у клітинах печінки  $\text{O}_2^-$  мікосомальним  $(12.11 \pm 0.28 \text{ нмоль/г} \cdot \text{с})$  і мітохондріальним  $(16.20 \pm 0.37 \text{ нмоль/г} \cdot \text{с})$  ЕТЛ відповідно на 10.8% ( $p < 0.01$ ) та на 9.7% ( $p < 0.01$ ) поступається даним серії, у якій за умов стресу відтворювали лапаротомію. Щодо продукції  $\text{O}_2^-$  мікосомальним ЕТЛ такої різниці з даними групи, де виконували лапаротомію, при імплантації модифікованого мексидолом ХШМ без моделювання стресу, ми не виявляли.

На 3-тю добу після виконання лапаротомії в тканинах печінки щурів відмічається достовірне збільшення (у порівнянні з даними інтактної серії) концентрації ТБК-активних сполук до інкубації – до  $32.6 \pm 2.0 \text{ мкмоль/кг}$  (на 24.9%,  $p < 0.05$ ). Вірогідних змін показників стану антиоксидантного захисту не виявлено.

Відтворення хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу перед виконанням лапаротомії достовірно зменшує на третю добу післяопераційного періоду активність каталази у тканинах печінки – до  $4.09 \pm 0.38 \text{ мкат/г}$  (на 30.9%,  $p < 0.05$ ).

Через три доби після лапаротомії й імплантації

немодифікованого кетгуту у міжм'язовий карман передньої черевної стінки в тканинах печінки щурів концентрація ТБК-активних сполук до інкубації достовірно збільшується (до  $39.7 \pm 2.1 \text{ мкмоль/кг}$ ) у порівнянні як з даними інтактної серії (на 52.1%,  $p < 0.001$ ), так і серії, де виконували лапаротомію без імплантації ХШМ (на 21.8%,  $p < 0.05$ ). Виявляється достовірне збільшення приросту концентрації ТБК-активних сполук – до  $2.9 \pm 0.3 \text{ мкмоль/кг}$  (на 61.1%,  $p < 0.05$ ) у порівнянні з даними інтактної серії.

Імплантація немодифікованого кетгуту у міжм'язовий карман передньої черевної стінки за умов відтворення хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу призводить до збільшення у тканинах печінки (у порівнянні з даними серії з лапаротомією та імплантацією кетгуту без моделювання стресу) на третю добу післяопераційного періоду концентрації ТБК-активних сполук до інкубації – до  $44.7 \pm 0.9 \text{ мкмоль/кг}$  (на 12.6%,  $p < 0.05$ ), її приросту – до  $4.3 \pm 0.5 \text{ мкмоль/кг}$  (на 48.3%,  $p < 0.05$ ). При цьому зменшуються активності СОД – до  $1.06 \pm 0.08 \text{ од. акт.}$  (на 29.8%,  $p < 0.01$ ) та каталази – до  $3.24 \pm 0.22 \text{ мкат/г}$  (на 34.8%,  $p < 0.001$ ).

Величини концентрації ТБК-активних сполук до інкубації та приросту їхньої концентрації за час інкубації гомогенату печінки в залізо-аскорбатному буферному розчині – відповідно на 33.0% ( $p < 0.01$ ) та на 43.3% ( $p < 0.05$ ) перевищують, а активність СОД – на 25.4% ( $p < 0.05$ ) поступається даним серії з виконанням лапаротомії на тлі хронічного стресу.

Введення мексидолу у склад ХШМ, який імплантували у міжм'язовий карман передньої черевної стінки, обмежує збільшення на третю добу післяопераційного періоду в тканинах печінки щурів величини концентрації ТБК-активних сполук до інкубації  $(29.3 \pm 2.2 \text{ мкмоль/кг})$ , яка на 26.2% ( $p < 0.01$ ) поступається даним серії з використанням немодифікованого кетгуту. Активність каталази  $(6.27 \pm 0.43 \text{ мкат/г})$  на 26.2% ( $p < 0.05$ ) перевищує результат серії з імплантацією немодифікованого кетгуту.

Введення мексидолу у склад ХШМ за умов моделювання хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу істотно обмежує збільшення у тканинах печінки (у порівнянні з результатом серії з використанням немодифікованого кетгуту після відтворення стресу) концентрації ТБК-активних сполук до інкубації – на 26.8% ( $p < 0.01$ ), її приросту – на 48.8% ( $p < 0.01$ ). При цьому збільшує активності СОД (на 38.7%,  $p < 0.02$ ) та каталази (на 63.0%,  $p < 0.001$ ). Зазначимо, що при порівнянні даних серій з імплантацією ХШМ, модифікованого мексидолом, та введенням немодифікованого кетгута без моделювання хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу достовірної різниці між величинами приросту концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації гомогенату печінки в залізо-аскорбатному буферному розчині та активності СОД не виявлялося.

Вважається, що основним механізмом стрес-протективної дії мексидолу є гальмування активності центральних стрес-реалізуючих систем. Очевидно, його ініціальною ланкою є модифікація ГАМК-бензодіазепінових рецепторних комплексів у ЦНС і пов'язана з нею анксиолітична дія [2]. Примітно, що системна дія на структури ЦНС виявляється при

введенні мексидолу в досить низьких дозах. Так, цей препарат у дозі 20 мг/кг попереджує розвиток феномену по-reflow, відновлює порушене після ішемії споживання тканинами головного мозку кисню, знижує рівень лактату та співвідношення лактат/піруват [12].

Введення L-аргініну до структури хірургічної нитки, що імплантували у міжм'язовий карман передньої черевної стінки, на третю добу післяопераційного періоду також істотно обмежує на третю добу післяопераційного періоду збільшення в тканинах печінки щурів величин концентрації ТБК-активних сполук до інкубації ( $27.5 \pm 3.1$  мкмоль/кг) та їхнього приросту за час інкубації в залізо-аскорбатному буферному розчині ( $1.9 \pm 0.3$  мкмоль/кг), які відповідно на 30.7% ( $p < 0.01$ ) та 34.5% ( $p < 0.05$ ) поступаються даним серії з використанням немодифікованого кетгуту.

Примітно, що активності СОД ( $1.89 \pm 0.08$  од. акт.) та каталази ( $6.0 \pm 0.21$  мкат/г) відповідно на 25.2% ( $p < 0.05$ ) та на 20.7% ( $p < 0.05$ ) перевищують результати серії з імплантацією немодифікованого кетгуту.

Введення L-аргініну у складі ХШМ за умов моделювання хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу також істотно обмежує збільшення у тканинах печінки (у порівнянні з результатом серії з використанням немодифікованого кетгуту після відтворення стресу) концентрації ТБК-активних сполук до інкубації – на 23.3% ( $p < 0.01$ ), її приросту – на 39.5% ( $p < 0.05$ ). При цьому збільшує активності СОД (на 44.3%,  $p < 0.05$ ) та каталази (на 53.7%,  $p < 0.001$ ). Проте виявлені за умов моделювання стресу закономірності суттєво не відрізняються від таких без відтворення хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу.

При імплантації у міжм'язовий карман передньої черевної стінки ХШМ, модифікованого L-аргініном, за умов моделювання хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу на третю добу післяопераційного періоду величина активності каталази на 17.0% ( $p < 0.02$ ) поступається даним серії, в якій імплантували ХШМ, модифікований L-аргініном, без відтворення стресу.

За нашими припущеннями, введення L-аргініну до складу колагеновмісного ХШМ може включати як залежні від NO сигнальні шляхи (ендотеліальна NO-синтаза – протеїнкіназа G та ін.), так і аргіназа-опосередковані адаптаційні процеси. Так, L-аргінін є попередником  $\gamma$ -аміномасляної кислоти та NO [18,20], що є компонентами ендогенної стрес-лімітуючої системи. Повідомляється, що L-аргінін виявляє антистресорну та психотропну дію, поліпшує настрій, збільшує бадьорість, значно редукує симптоми депресії, покращує пам'ять, активність і увагу [6].

Доцільність введення L-аргініну в складі ХШМ також обґрунтовується його досить потужною бактеріостатичною та бактерицидною дією, що робить можливим об'єднання метаболічних, системних (антистресових) та антимікробних властивостей хірургічної нитки. Бактеріостатичні та бактерицидні ефекти L-аргініну пов'язують з високою полярністю його бічного ланцюга (+20.0) [20]. Відомо, що зовнішні стінки бактерій заряджені негативно, мембрани теплових практично нейтральні. Тому, L-аргінін, контактуючи з мембранами бактерій, є нетоксичним для клітин еукаріот. Завдяки взаємодії з мембраною бактерій L-аргінін змінює її структуру та проникність,

діючи згубно навіть для тих мікроорганізмів, що виробили стійкість до різних антибіотиків. Введення L-аргініну у складі ХШМ дозволяє уникнути негативних ефектів великих доз препарату – диспепсичних розладів, спазмів м'язів шлунка та кишечника, діареї [18,20].

### Висновки

1. Хірургічна травма (операція лапаротомії) супроводжується системними змінами окиснювальних процесів у організмі щурів на 3-тю добу післяопераційного періоду, призводить до зростання утворення супероксидного аніон-радикала мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом клітин печінки, активації вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів.

2. Моделювання хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу збільшує утворення  $O_2^-$  мікросомальним і мітохондріальним ЕТЛ у тканинах печінки на третю добу після хірургічної травми (лапаротомії) у серіях як без імплантації ХШМ у міжм'язовий карман передньої черевної стінки, так і за умов імплантації немодифікованого кетгуту.

3. Моделювання хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу перед виконанням лапаротомії та імплантації у міжм'язовий карман передньої черевної стінки немодифікованого кетгуту знижує антиоксидантний потенціал в тканинах печінки.

4. Мексидол та L-аргінін, введені у складі хірургічних ниток, імплантованих у міжм'язовий карман передньої черевної стінки, коригують стрес-індуковане зростання у клітинах печінки щурів продукції  $O_2^-$  мікросомальним і мітохондріальним ЕТЛ, активацію пероксидного окиснення ліпідів, зниження антиоксидантного потенціала.

### Література

- Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты / Е.Б. Бурлакова // Рос. хим. журн. – 2007. – Т.51, №1. – С.3-12.
- Воронина Т.А. Мексидол: основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия / Т.А. Воронина // Фарматека. – 2009. – №6. – С. 28-31.
- Герман К.Б. Вільнорадикальні процеси у патогенезі порушень, зумовлених хірургічною травмою, при різних видах знеболювання : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / К.Б. Герман. – Харків, 2008. – 19 с.
- Звягинцева Т.В. Состояние окислительно-антиоксидантных процессов при хирургической травме в эксперименте / Т.В. Звягинцева, К.Б. Герман // Эксперим. і клін. мед. – 2006. – № 4. – С. 38–41.
- Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии / А.П. Зильбер. – М. : Медицина, 1984. – 486 с.
- Каменский А.А. Оксид азота и поведение / А.А. Каменский, К.В. Савельева – М. : Изд-во МГУ, 2002. – 156 с.
- Костенко В.А. Местное или системное действие антигипоксантов, иммобилизованных на хирургических нитях, определяет их фармакологические эффекты? / В.А. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2001. – Т.1, №1-2. – С.30-33.
- Костенко В.А. Перспективы создания и применения новых метаболитотропных хирургических шовных материалов / В.А. Костенко, С.В. Гончар, Е.Н. Пронина [и др.] // Таврический мед.-биол. вестн. – 2008. – Т.11, №3. – Ч.2. – С.37-39.
- Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва та ін.] ; За ред. І.П. Кайдашева. – Полтава, 2003. – 320 с.

10. Пат. 39088 Україна, МПК А61 L17/00. Спосіб одержання резорбтивного біологічно активного шовного матеріалу / Гончар С.В., Проніна О.М., Костенко В.О., Скотнікова Л.В., Левков А.А. - № 2008 06857 ; заявл. 19.05.2008 , опубл. 10.02.2009 , Бюл. №3.
11. Предоперационный период : предоперационная оценка : подготовка к плановым хирургическим вмешательствам : [руководство для врачей] / Под ред. В.В. Самойленко. - М. : Гэотар-Медиа, 2009. - 128 с.
12. Погорельский В.Е. Противошоковые эффекты производных 3-оксипиридина при цереброваскулярной патологии / В.Е. Погорельский, А.В. Арлыт, М.Д. Гаевый [и др.] // Экспер. и клин. фармакол. - 1999. - Т.62, №5. - С.15-17.
13. Скрипников Н.С. Методологические подходы к разработке новых хирургических рассасывающихся шовных материалов / Н.С. Скрипников, Е.Н. Пронина, А.С. Ставничий, В.А. Костенко // Вісн. пробл. біології і медицини. - 2005. - №2. - С. 7-10.
14. Цебржинский О.И. Дифференцированное спектрофотометрическое определение продукции супероксида в тканях НСТ-тестом / О.И. Цебржинский // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. - 2002. - Т.2, №1. - С.96-97.
15. Шкурупий В.А. Ультроструктура клеток печени при стрессе / Шкурупий В.А. - Новосибирск : Наука, 1989. - 144 с.
16. Küçükakin B. Modification of surgical stress response by perioperative melatonin administration / B. Küçükakin // Dan. Med. Bull. - 2010. - V. 57, №5. - P. 1-18.
17. Kurijama K. Preventive effect of alcohol against stress-induced alteration in content of monoamines in brain and adrenal gland / K. Kurijama, K. Kamori, V. Yoneda // Neuropharmacology. - 1984. - V.23, №6. - P.649-654.
18. Morris S.M. Jr. Arginine metabolism: boundaries of our knowledge / S.M. Jr. Morris // J. Nutr. - 2007. - V. 137, №6. - Suppl 2. - P. 1602-1609.
19. Neligan P.C. Bioactive sutures / P.C. Neligan // Plast. Reconstr. Surg. - 2006. - V. 118, №7. - P. 1645-1647.
20. Wu G. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease / G. Wu, F.W. Bazer, T.A. Davis [et al.] // Amino Acids. - 2009. - V. 37, №1. - P. 153-168.

### Реферат

СИСТЕМНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ НИТЕЙ НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Скотникова Л.В., Костенко В.А.

Ключевые слова: хирургическая травма, хронический стресс, свободнорадикальное окисление, печень, системное действие хирургических шовных материалов, мексидол, L-аргинин. В эксперименте на 45 белых крысах исследована роль хирургических шовных материалов в изменениях свободнорадикальных процессов в тканях печени при хирургической травме на фоне хронического психоэмоционального стресса. Выявлено, что хирургическая травма (операция лапаротомии) сопровождается системными изменениями окислительных процессов в организме крыс на 3-и сутки послеоперационного периода, приводит к росту продукции супероксидного анион-

радикала ( $\cdot O_2^-$ ) митохондриальной электронно-транспортной цепью (ЭТЦ) клеток печени, активации свободнорадикального пероксидного окисления липидов. Моделирование хронического психоэмоционального иммобили-

зационного стресса увеличивает образование  $\cdot O_2^-$  микросомальной и митохондриальной ЭТЦ в сериях как без имплантации хирургической нити в межмышечной карман передней брюшной стенки, так и в условиях имплантации немодифицированного кетгута. Мексидол и L-аргинин, введенные в состав хирургических нитей, имплантированных в межмышечной карман передней брюшной стенки, корректируют стресс-индуцированное увеличение в

клетках печени продукции  $\cdot O_2^-$  микросомальной и митохондриальной ЭТЦ, активацию пероксидного окисления липидов, снижение антиоксидантной потенцала.

### Summary

SYSTEMIC EFFECTS OF NEW MODIFIED SUTURE THREADS ON FREE RADICAL PROCESSES IN RATS' LIVER UNDER SURGICAL TRAUMA AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC PSYCHOEMOTIONAL STRESS

Skotnikova L.V., Kostenko V.A.

Key words: surgical trauma, chronic stress, free radical oxidation, liver, systemic effect of surgical suture materials, mexidol, L-arginine.

The role of surgical suture materials in the changes in free radical processes in rats' liver under surgical trauma and chronic psychoemotional stress has been studied in experiment on 45 white rats. We have found out the surgical trauma (laparotomy) is accompanied by systemic changes in oxidative processes in the rats' body on the third postoperative day, leading to increased production of superoxide anion radical ( $\cdot O_2^-$ ) of the mitochondrial electron transport chain

(ETC) of liver cells, activation of lipid peroxidation. Modeling of chronic immobilization stress increases  $\cdot O_2^-$  production of microsomal and mitochondrial ETC in series without surgical threads implantation in the intermuscular pocket of the anterior abdominal wall, and under the implantation of unmodified catgut. Mexidol and L-arginine (introduced into the surgical threads implanted in intermuscular pocket of the anterior abdominal wall) corrects the stress-induced increase in liver  $\cdot O_2^-$  production of the microsomal and mitochondrial ETC, lipid peroxidation activation, antioxidant capacity reducing.



УДК [616.37 – 002 – 092.9 : 613.86] : 615.36

Слободяник Н. М., Непорада К. С.

**МЕХАНІЗМ ВПЛИВУ МЕЛАНІНУ НА РОЗВИТОК СТРЕСІНДУКОВАНИХ УШКОДЖЕНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТРЕСОСТІЙКОСТІ ОРГАНІЗМУ**

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

*В експериментах на щурах-самцях лінії Вістар доведено, що ступінь розвитку патологічних змін в підшлунковій залозі в умовах гострого стресу залежить від індивідуально-типологічних особливостей тварин. Встановлено, що меланін володіє стреспротективною дією на підшлункову залозу, а саме попереджує розвиток цитолітичного синдрому та ендогенної токсемії.*

Ключові слова: підшлункова залоза, стресостійкість, ендогенна токсемія, меланін.

Планова НДР "Роль біорегуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів системи травлення", №0109U007982.

**Вступ**

В сучасному суспільстві зростає розповсюдженість «хвороб цивілізації», в патогенезі яких провідна роль належить психоемоційному стресу [5]. Так стресогенними чинниками ініціюються ураження підшлункової залози, а саме розвиток оксидативного стресу, активація цитолізу, і розвиток як гострого, так і хронічного панкреатиту [3]. Захворюваність на хронічний панкреатит в Україні складає 3 – 9 випадків на 100 тисяч населення і продовжує зростати [2]. Протягом останніх 30 років у світі визначається двократне зростання кількості хворих на хронічний панкреатит, а первинна інвалідація сягає 15 % [16]. Відомо, що розвиток стресіндукованих ушкоджень залежить від балансу стресреалізуючої та стреслімітуючої систем і має індивідуальні, генетично детерміновані особливості [7, 8, 14]. В умовах хронічного стресу знижуються резервні можливості організму, здатність до адаптації і підтримання гомеостазу відбувається завдяки напруженню регуляторних систем. Все це сприяє пошуку адаптогенів природного походження як стреспротекторних препаратів. Серед них особлива увага приділяється поліфенольним сполукам, зокрема меланіну різноманітного походження. Меланіни – це полімери фенольних сполук, колір і захисні функції яких обумовлені багато в чому завдяки наявності неспарених електронів. Раніше проведені дослідження переконливо підтвердили протекторні властивості меланіну, отриманого з чорнильних сумок морських тварин *Ommastrephes batrami* Lesuel [18], березового грибу чаги [10], винограду [4], чорних дріжджів *Nadsoniella nigra* var. *hesuelica* [11]. Меланіни володіють радіо- і фотопротекторними, протипухлинними, імуномодуючими, нейролептичними, гепатопротекторними, антиоксидантними властивостями.

Недостатньо вивченим залишається питання про індивідуальні особливості розвитку стресіндукованих ушкоджень підшлункової залози в залежності від стресостійкості організму та протективний ефект меланіну щодо розвитку цих ушкоджень.

**Мета**

Метою даної роботи було вивчення механізмів впливу меланіну на підшлункову залозу щурів в умовах гострого стресу в залежності від стресостійкості тварин.

**Матеріали та методи дослідження**

Експерименти виконані на 49 щурах-самцях лінії Вістар вагою 180-220 г з дотриманням біоетичних

норм згідно Європейської конвенції. Гострий іммобілізаційний стрес моделювали шляхом фіксації тварин на спині протягом 3 годин [12]. Стресостійкість тварин визначали за допомогою нейроетологічного тесту «Відкрите поле» [7], аналізуючи перемінні та розподіляючи тварин на стресостійких, у яких була висока швидкість адаптації, низькі показники рухової активності, дослідницької поведінки і вегетативного балансу та стресонестійких, до яких відносили щурів з низькою швидкістю адаптації, високою руховою активністю, дослідницькою поведінкою і показниками вегетативного балансу [7]. Контролем були тварини відповідного типу. Забій тварин проводили під гексеналовим наркозом (50 мг/кг) шляхом кровопускання.

Об'єктами проведених досліджень були підшлункова залоза та кров тварин, в яких визначали вміст молекул середньої маси [1], активність  $\alpha$ -амілази (КФ: 3.2.1.1) (набір "α – Амілаза", "Філісит – Діагностика", Україна), ліпази (КФ: 3.1.1.3) [6]. За 30 хвилин до моделювання гострого стресу щурам інтрагастрально через зонд вводили меланін в дозі 5 мг/кг. Результати досліджень обробляли за допомогою методу варіаційної статистики.

**Результати та їх обговорення**

Для оцінки цитолітичного синдрому підшлункової залози використовуються індикаторні ферменти, до яких відносяться ліпаза та амілаза. Нами встановлено, що в умовах гострого стресу активність ліпази і амілази достовірно зросла у підшлунковій залозі у стресонестійких тварин в порівнянні з контролем (табл. 1, 2). Попереднє введення меланіну до моделювання гострого стресу сприяло попередженню цитолізу клітин підшлункової залози, про що свідчить вірогідне зниження активності ліпази та амілази в дослідних групах тварин в порівнянні з тваринами, які до стрес-синдрому не отримували корекції (табл. 1, 2).

Таблиця 1  
Активність ліпази в підшлунковій залозі у щурів з різною стресостійкістю, мкмоль/хв\*г, (M±m)

Групи тварин	Стресостійкі	Стресонестійкі
1. Контроль	13,11±3,79 (n=7)	4,05±1,51 (n=6)
2. Гострий стрес	14,86±6,19 (n=8)	22,75±8,09* (n=6)
3. Меланін+гострий стрес	9,18±7,54 (n=5)	1,65±0,63** (n=5)
4. Меланін	9,55±2,50 (n=6)	7,52±2,05 (n=6)

Примітка: n – кількість тварин, \* -  $P_{1-2} < 0,05$ , \*\* -  $P_{2-3} < 0,05$

Таблиця 2

Активність  $\alpha$ -амілази в підшлунковій залозі у щурів з різною стресостійкістю,  $\mu\text{год}^{-1}\text{г}$ , ( $M \pm m$ )

Групи тварин	Стресостійкі	Стресонестійкі
1. Контроль	21,48 $\pm$ 0,09 (n=6)	20,7 $\pm$ 0,24 (n=8)
2. Гострий стрес	21,53 $\pm$ 0,25 (n=5)	21,88 $\pm$ 0,35 * (n=5)
3. Меланін+гострий стрес	20,65 $\pm$ 0,14** (n=5)	19,84 $\pm$ 0,44 ** (n=7)
4. Меланін	19,04 $\pm$ 0,49 (n=6)	18,50 $\pm$ 0,71 (n=6)

Примітка: n – кількість тварин, \* -  $P_{1-2} < 0,05$ , \*\* -  $P_{2-3} < 0,05$

Таким чином, меланін є ефективним стреспротекторним препаратом, про що свідчить достовірне зменшення в підшлунковій залозі активності індикаторних ферментів при гострому стресі, які відображають цитолітичний синдром.

Одним із універсальних показників, що відображають ступінь ендогенної токсемії, є молекули середньої маси [1]. Нами встановлено, що при гострому стресі в сироватці крові стресонестійких тварин вірогідно в 1,52 рази збільшився вміст молекул середньої маси в порівнянні з відповідним контролем (табл. 3). Введення меланіну за 30 хвилин до моделювання гострого стресу сприяє вірогідному зниженню в сироватці крові молекул середньої маси у стресостійких тварин та в 1,52 рази у стресонестійких тварин в порівнянні з контролем без корекції (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст середніх молекул в сироватці крові у щурів з різною стресостійкістю, ум. од., ( $M \pm m$ )

Групи тварин	Стресостійкі	Стресонестійкі
1. Контроль	0,19 $\pm$ 0,02(n=7)	0,21 $\pm$ 0,01 (n=8)
2. Гострий стрес	0,20 $\pm$ 0,01 (n=7)	0,32 $\pm$ 0,05 * (n=7)
3. Меланін+гострий стрес	0,075 $\pm$ 0,06 ** (n=3)	0,21 $\pm$ 0,09 (n=3)

Примітка: n – кількість тварин, \* -  $P_{1-2} < 0,05$ , \*\* -  $P_{2-3} < 0,05$

Таким чином, меланін попереджує розвиток ендогенної інтоксикації в умовах стрес-синдрому, про що свідчить достовірне зниження вмісту в крові молекул середньої маси, порівняно з тваринами, яким моделювали гострий стрес без корекції.

## Висновки

1. Ступінь розвитку стресіндукованих ушкоджень підшлункової залози щурів залежить від індивідуально – типологічних особливостей організму. У стресонестійких тварин розвиток патологічних змін був максимальним, про що свідчить достовірне збільшення показника ендогенної інтоксикації, розвиток цитолітичного синдрому і гіперферментемії в порівнянні зі стресостійкими.

2. Меланін володіє вираженою стреспротекторною дією на підшлункову залозу, про що свідчить попередження стресіндукованого цитолітичного синдрому, зниження ендогенної інтоксикації.

## Реферат

МЕХАНИЗМ ВЛИЯНИЯ МЕЛАНИНА НА РАЗВИТИЕ СТРЕССИНДУЦИРОВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА

Слободяник Н. Н., Непорада К.С.

Ключевые слова: поджелудочная железа, стрессоустойчивость, эндогенная токсемия, меланин.

В экспериментах на крысах-самцах линии Вистар доказано, что выраженность патологических изменений в под-

## Література

1. Габриэлян Н. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н. И. Габриэлян, В. И. Липатова // Лаб. дело – 1984. – №3. – С. 138-140.
2. Губергриц Н. Б. Место фамотицина в лечении хронического панкреатита / Н. Б. Губергриц, К. Н. Слесарева // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2. – С. 72-80.
3. Дегтярева И. И. Заболевания органов пищеварения / Дегтярева И. И. – К. : Демос, 1999. – 312 с.
4. Жеребин Ю.Л. Фармакологические свойства эномеланиновых пигментов / Ю.Л. Жеребин, Н.А. Бондаренко, С.Ю. Малан [и др.] // Доклады АМН Укр. ССР, серия Б: геологические, химические и биологические науки. – 1984. - № 3. – С. 64-68.
5. Кундиев Ю.И. Роль стресса в формировании здоровья населения: структурный анализ / Ю.И. Кундиев, В.В. Кальниш, А.М. Нагорная // Журн. АМН Украины. - 2002. - Т. 8, №2. - С. 335-345.
6. Лабораторные методы исследования в клинике / [В. В. Меньшиков, Л.Н.Делекторская, Р.П. Золотническая и др.]; Под ред. В.В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.
7. Майоров О. Ю. Нейродинамическая структура системных механизмов устойчивости к эмоциональному стрессу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук / О. Ю. Майоров. – М., 1988. – 45 с.
8. Меерсон Ф. З. Общий механизм адаптации и роль в нем стресс-реакции. Основные стадии процесса. Физиология адаптационных процессов / Меерсон Ф. З. – М., 1986. – С. 77-123.
9. Пшенникова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшенникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 2001. – № 4. – С. 28-40.
10. Рыжова Г.Л. Химические и фармакологические свойства сухого экстракта чаги / Г.Л. Рыжова, С.С. Кравцова, С.А. Матасова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1997. – Т.31, № 10. – С. 44-47.
11. Савицкий Я.М. Вплив меланіну на секреторну функцію шлунка, процеси цитопротекції та моторику проксимального відділу травної системи : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.03.03 «Нормальна фізіологія» / Я.М. Савицький. – 2002. – 20 с.
12. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М. : Медицина, 1960. – 254 с.
13. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 66-68.
14. Судаков К. В. Устойчивость к психоэмоциональному стрессу как проблема биобезопасности / К. В. Судаков // Вестник Рос. АМН. – 2002. – № 11. – С. 15-17.
15. Уголев А. М. Исследование пищеварительного аппарата у человека / А. М.Уголев, Н. Н.Иезуитова, У. Г.Масевич. – Л. : Наука, 1969. – 216 с.
16. Філіпов Ю. О. Сучасні уявлення про патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту (огляд літератури) / Ю. О. Філіпов, О. О. Крилова // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 651-664.
17. Чижанська Н.В. Дослідження механізмів антистресової дії меланіну : автореф. дис.... канд. біол. наук. : спец. 03.00.13 «Фізіологія людини і тварин» / Н.В. Чижанська. – К., 2008.- 17с.
18. Mimura T. Studies on Biological Activities of Melanin from Marine Animals. IV. Influence of Fr. SM II (Squid melanin) on a High Molecular Glycoprotein (Peak I) Level in Rat Gastric Mucosa, and Properties of Peak I as a Gastric Mucosal Defensive Factor / T. Mimura, K. Maeda, Y. Oda [et al.] // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). – 1985. – V.33, № 5. – P. 2061-2068.

желудочной железе в условиях острого стресса зависит от индивидуально-типологических особенностей животных. Установлено, что меланин обладает стресспротекторным действием на поджелудочную железу, а именно предупреждает развитие цитолитического синдрома и эндогенной токсемии.

### Summary

MECHANISM OF MELANIN INFLUENCE ON DEVELOPMENT OF STRESS-INDUCED DAMAGES OF PANCREAS IN DEPENDENCE ON ORGANISM STRESS-RESISTANCE

Slobodyanyk N. M., Neporada K. S.

Key words: pancreas, stress-resistance, endogenic toxemia, melanin.

In experiments on Wistar male rats it has been proven the intensity of pathological changes in pancreas under acute stress depends on individual and typological peculiarities of animals. It has been found out that melanin produces stress-protective action on pancreas, and namely prevents the development of cytolytic syndrome and endogenic toxemia.

УДК 616.37/Д48

Ткачук О.В.

## **ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД МІКРОФЛОРИ ЗАГАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ ТОНКОЇ КИШКИ У ТВАРИН ІЗ ПОЄДНАНИМ ВПЛИВОМ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОГО ДІАБЕТУ ТА ІШЕМІЇ-РЕПЕРFUЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

*Мета роботи - вивчити якісний та кількісний склад мікрофлори загального препарату тонкої кишки в щурів із чотиримісячним цукровим діабетом, ускладненим ішемією-реперфузією головного мозку шляхом бактеріологічного та мікологічного дослідження. Встановлено, що в щурів із чотиримісячним цукровим діабетом та відстроченими наслідками ішемії-реперфузії головного мозку формується дисбактеріоз тонкої кишки з елімінацією або вираженим дефіцитом автохтонних облигатних біфідобактерій, лактобактерій, ентерококів та пептострептококів, зростанням популяційного рівня умовно патогенних ентеробактерій (кишкові палички), стафілококів, бактероїдів, та контамінацією тонкої кишки умовно патогенними ентеробактеріями (клебсієлами, протейями), бактеріями роду Clostridium, пептококом та дріжджоподібними грибами роду Candida.*

**Ключові слова:**

*Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи "Порушення функціонування центральних та периферичних ланок нейроімуноендокринної системи за умов гіпоксії та інших несприятливих чинників і розробка шляхів корекції патологічних змін" (№ державної реєстрації 0109U003914) Буковинського державного медичного університету.*

### Вступ

Важливим компонентом імунної системи організму є кишкова мікрофлора, від якої залежить формування та характер розвитку імунної відповіді організму в цілому [1, 4, 13]. Велика всмоктувальна поверхня, значна резорбційна здатність тонкої кишки, інтенсивне кровопостачання дозволяють цьому відділу травного тракту швидко реагувати на дію несприятливих чинників зміною мікробної екології, а представництво значної кількості імунокомпетентних клітин (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, гама-, дельта- Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, антигенпрезентуючих) у слизовій оболонки тонкої кишки визначають її роль в ініціації імунної відповіді поруч з іншими відділами імунної системи [9, 15, 18, 19].

Зважаючи на роль і місце порожнинної та мукозної мікрофлори тонкої кишки в формуванні системних імунних реакцій [19], можна очікувати на її участь у формуванні автоімунної патології, до якої відноситься цукровий діабет I типу [6, 17]. Клінічні спостереження свідчать, що цукровий діабет суттєво впливає на фенотип мікробіоценозу порожнини товстої кишки, порушуючи видовий склад автохтонної облигатної анаеробної і факультативної анаеробної мікрофлори та її популяційний рівень [2, 3, 5], а проведені нами експериментальні дослідження показали [12], що стрептозотоцин-індукований цукровий діабет, який є моделлю

діабету першого типу, призводить до формування дисбактеріозу (дисбіозу) у загальному препараті тонкої кишки. Зважаючи на присутність автоімунного компонента в патогенезі ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку [14, 16], логічно очікувати на те, що поєднання двох автоімунних патологічних станів – цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку – може мати істотний вплив на якісний та кількісний склад мікробіоти загального препарату тонкої кишки. Однак при аналізі літератури з даної проблеми подібної інформації ми не виявили.

### Мета дослідження

Вивчити якісний та кількісний склад мікрофлори загального препарату тонкої кишки в щурів із чотиримісячним цукровим діабетом, ускладненим ішемічно-реперфузійним ушкодженням головного мозку.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано на білих нелінійних самцях щурів, яким у віці два місяці для відтворення цукрового діабету однократно внутрішньочеревинно вводили стрептозотоцин (Sigma, США, 60 мг/кг маси тіла) [6]. У дослід брали щурів із рівнем глікемії вище 10 ммоль/л. Тривалість діабету – чотири місяці.

У частини тварин дослідної та контрольної груп моделювали неповну глобальну ішемію мозку шляхом

припинення кровотоку по загальних сонних артеріях протягом 20 хв [11]. У щурів контрольної групи препарували обидві сонні артерії та подразнювали їх стінку, не перетискаючи судини. Усі втручання та евтаназію здійснювали під каліпсоловим наркозом (70 мг/кг маси тіла) із дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2000). Тварин виводили з експерименту шляхом денкапітації під каліпсоловим наркозом на 12-ту добу постішемичного періоду.

Якісні та кількісні показники мікрофлори визначали шляхом бактеріологічного та мікологічного до-

слідження з подальшим розрахунком індексу постійності, частоти зустрічання, коефіцієнта кількісного домінування та значущості кожного виду (роду) мікроорганізму в мікробіоценозі загального препарату тонкої кишки [7, 10].

Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стюдента для незалежних виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

### Результати та їх обговорення

Результати вивчення видового складу мікробіоти загального препарату тонкої кишки в експериментальних тварин із цукровим діабетом та ішемією головного мозку наведені в табл. 1.

Таблиця 1  
Видовий склад мікробіоти загального препарату тонкої кишки в щурів із цукровим діабетом, ускладненим ішемією-реперфузією головного мозку

Мікроорганізми	Цукровий діабет та ішемія-реперфузія мозку (n=5)			Цукровий діабет( n=5)			P
	Виді-лено штамів	Індекс постій-ності	Частота зустрі-чання	Виділено штамів	Індекс по-стій-ності	Частота зу-стрі-чання	
1. Облігатні анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	2	40,0	0,05	10	100,0	0,18	<0,05
Лактобактерії	3	60,0	0,08	10	100,0	0,18	<0,05
Еубактерії	0	-	-	2	20,0	0,04	-
Бактероїди	5	100,0	0,14	10	100,0	0,18	>0,05
Пептокок	4	80,0	0,11	-	-	-	-
Пептострептококи	0	-	-	4	40,0	0,07	-
Бактерії роду Clostridium	5	100,0	0,14	0	-	-	-
2. Факультативні анаеробні та аеробні бактерії							
Кишкова паличка	5	100,0	0,14	7	70,0	0,13	>0,05
Клебсієли	2	40,0	0,05	0	-	-	-
Протеї	4	80,0	0,11	0	-	-	-
Ентерококи	0	-	-	7	70,0	0,13	-
Стрептобацили	1	20,0	0,03	8	80,0	0,14	<0,05
Стафілококи	4	80,0	0,11	2	20,0	0,14	<0,05
Дріжджоподібні гриби роду Candida	2	40,0	0,05	0	-	-	-

Примітки: p – достовірність змін у групах порівняння

Поєднана з цукровим діабетом ішемія головного мозку значно поглиблює зміни видового складу мікробіоти загального препарату тонкої кишки, наявні у тварин із діабетом. При цьому настає елімінація із тонкої кишки біфідобактерій (у трьох із п'яти тварин), лактобактерій (у двох із п'яти), еубактерій, пептострептококів, ентерококів, аеробних стрептобацил (у чотирьох із п'яти тварин), а також відбувається контамінація тонкої кишки умовно патогенними ентеробактеріями (клебсієлами та протеями), пептококом, бактеріями роду Clostridium, стафілококом та дріжджоподібними грибами роду Candida.

Таким чином, цукровий діабет у поєднанні з ішемією головного мозку призводить до глибоких порушень мікробної екології тонкої кишки, внаслідок чого змінюється видовий склад її мікробіоти. При цьому константними представниками в мікробіоті тонкої ки-

шки стають умовно патогенні бактерії роду Clostridium, бактероїди, кишкова паличка, пептокок, ентеробактерії (протеї), стафілококи; часто зустрічаються умовно патогенні ентеробактерії (клебсієли), дріжджоподібні гриби роду Candida та автохтонні облігатні біфідобактерії; рідко виявляються аеробні грампозитивні стрептобацили (транзиторні стрептобацили).

Для оцінки ступеня дисбіотичних порушень, окрім встановлення якісного (видового) складу мікробіоти, необхідно визначити кількісний склад автохтонних облігатних і факультативних анаеробних мікроорганізмів, а також алохтонних представників для з'ясування їх патогенетичної ролі. Результати вивчення популяційного рівня мікрофлори загального препарату тонкої кишки експериментальних тварин із цукровим діабетом, поєднаним з ішемією-реперфузією головного мозку, наведені у таблиці 2.



Таблиця 2

Популяційний рівень (в Іq КУО/г) мікрофлори загального препарату тонкої кишки в щурів із цукровим діабетом, ускладненим ішемією-реперфузією головного мозку

Мікроорганізми	Цукровий діабет та ішемія-реперфузія мозку (n =5)			Цукровий діабет (n=5)			P
	Популя-ційний рі- вень	ККД	КЗ	Популяційний рівень	ККД	КЗ	
1. Облігатні анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	3,89±0,17	25,3	0,03	7,97±0,21	134,2	0,24	<0,05
Лактобактерії	4,04±0,14	39,4	0,05	8,11±0,17	136,5	0,25	<0,05
Еубактерії	0	-	-	5,07±0,22	17,1	0,03	-
Бактероїди	9,21±0,31	149,5	0,21	6,29±0,18	105,9	0,19	<0,05
Пептокок	8,32±0,21	108,1	0,15	0	-	-	-
Пептострептококи	0	-	-	6,37±0,18	42,9	0,08	-
Бактерії роду Clostridium	7,18±0,29	116,6	0,16	0	-	-	-
2. Факультативні анаеробні та аеробні бактерії							
Кишкова паличка	6,76±0,05	109,7	0,15	4,88±0,27	57,5	0,11	<0,05
Клебсієли	6,65±0,04	43,2	0,05	0	-	-	-
Протеї	5,75±0,08	74,7	0,10	0	-	-	-
Ентерококи	0	-	-	6,58±0,27	77,5	0,14	-
Стрептобацили	6,30	20,5	0,03	6,57±0,23	88,5	0,15	>0,05
Стафілококи	5,81±0,09	75,5	0,10	1,65±0,08	5,6	0,01	<0,05
Дріжджоподібні гриби роду Candida	3,84±0,21	24,9	0,03	0	-	-	-

Примітки: ККД – коефіцієнт кількісного домінування; КЗ – коефіцієнт значущості; p – достовірність змін у групах порівняння

За популяційним рівнем, коефіцієнтом кількісного домінування та коефіцієнтом значущості домінуючими бактеріями в екологічній системі мікробіоти тонкої кишки в щурів із цукровим діабетом, поєднаним з ішемією головного мозку, є автохтонні факультативні умовно патогенні бактероїди, кластридії, пептокок, кишкова паличка, умовно патогенні ентеробактерії (протеї та клебсієли) та стафілокок.

Незначну роль у мікробіоценозі тонкої кишки відіграють аеробні грампозитивні стрептобацили (транзитори бактерії), дріжджоподібні гриби роду Candida, а також автохтонні облігатні найбільш фізіологічно корисні біфідобактерії та лактобактерії.

Таким чином, ішемія-реперфузія головного мозку, виконана на тлі цукрового діабету, порушує мікроекологію тонкої кишки, що проявляється глибоким дисбалансом як якісного, так і кількісного складу автохтонних облігатних факультативних умовно патогенних бактерій, а також алохтонних представників мікробіоти тонкої кишки, які транслюються з інших джерел умовно патогенних ентеробактерій, пептокока, кластридій та дріжджоподібних грибів роду Candida. Сформований дисбаланс якісного і кількісного складу обумовлює розвиток кишкового дисбактеріозу, для якого характерним є елімінація або виражений дефіцит автохтонних облігатних найбільш фізіологічно корисних біфідобактерій, лактобактерій, ентерококів та пептострептококів. Ці мікроорганізми в більшості експериментальних тварин елімують із тонкої кишки, або вони персистують у цьому біотопі в мінімальних кількостях, доступних для виявлення бактеріологічним методом дослідження. На такому фоні зростає популяційний рівень умовно патогенних ентеробактерій (кишкові палички), стафілококів, бактероїдів, та настає контамінація тонкої кишки умовно патогенними ентеробактеріями (клебсієлами, протеями), бактеріями роду Clostridium, пептококом та дріжджоподібними грибами роду Candida.

Перераховане вище свідчить про глибокі порушення мікроекологічної системи тонкої кишки при

ускладненні цукрового діабету ішемічно-реперфузійним ушкодженням головного мозку.

### Висновки

1. У щурів із чотиримісячним цукровим діабетом та відстроченими наслідками ішемії-реперфузії головного мозку формується дисбактеріоз тонкої кишки з елімінацією або вираженим дефіцитом автохтонних облігатних найбільш фізіологічно корисних біфідобактерій, лактобактерій, ентерококів та пептострептококів, зростанням популяційного рівня умовно патогенних ентеробактерій (кишкові палички), стафілококів, бактероїдів та контамінацією тонкої кишки умовно патогенними ентеробактеріями (клебсієлами, протеями), бактеріями роду Clostridium, пептококом та дріжджоподібними грибами роду Candida.

### Перспективи подальших досліджень

Результати досліджень свідчать про перспективність вивчення мікробної екології тонкої кишки за інших видів автоімунної патології.

### Література

- Бондаренко В.Н. Микрофлора человека: норма и патология / В.Н. Бондаренко // Наука в России. - 2007. - № 1. - С. 4-9.
- Боцюрко В.І. Стан мікрофлори кишечника у хворих на цукровий діабет: розробка нових лікарських засобів для її нормалізації / В.І.Боцюрко, О.М.Сухолинка, І.Г.Бабенко //Актуальні питання сучасної експерим. та клін. ендокринології. - Львів. - 2003. - С.17-18.
- Дисбіоз кишечника в діабетології / [Сидорчук І.Й., Ляшук Р.П., Пашковська Н.В. та ін.] ; -Чернівці : Мед університет, 2006. - 120 с.
- Звягинцева Т.Д. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и перспективы лечения / Т.Д.Звягинцева, Сергиенко Е.И. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2003. - №3. - С. 70-74.
- Імунний статус хворих на цукровий діабет, що страждають на дисбактеріоз кишечника / [Сидорчук І.Й., Маслянюк В.А., Паньків В.І. та ін.] //Актуальні питання клініко-лабораторної діагностики захворювань людини. -Чернівці, 2001. - С. 22-23.

6. Камышный А.М. Влияние экспериментального сахарного диабета на процессы дифференцировки лимфоцитов в тимусе у крыс со спонтанной гипертензией / А.М.Камышный // Вісник морфології. – 2007. – №13(1). – С. 48-52.
7. Лабораторные тесты. Микробиологическая и вирусологическая диагностика / под ред. Турьянова М.Х. – Ч.І. – М. : Каппа, 1995. – 144 с.
8. Ляшук Р.П. Стан мікрофлори порожнини товстої кишки у хворих на цукровий діабет 1-го типу залежно від тривалості захворювання / Р.П.Ляшук // Буковинський мед. вісник. – 2002. – Т.6, №4. – С. 99-102.
9. Митрохин С.Д. Дисбактериоз: современные представления. Диагностика. Возможности и лечение / С.Д.Митрохин // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. -№7. – С. 22-23.
10. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии / Руководство ВОЗ. - Женева, 1994. – 132 с.
11. Скибо Г.Н. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга / Г.Н. Скибо // Патология. – 2004. – Т.1, №1. – С. 22-30.
12. Ткачук О.В. Мікробна екологія загального препарату (порожнинної та мукозної мікрофлори) тонкої кишки в щурів зі стрептозототиніндукованим цукровим діабетом / О.В.Ткачук, І.Й.Сидорчук // Клін. та експерим. патол. – 2010. – Т. IX, №4 (34). – С. 106-109.
13. Циммерман Я.С. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и/или синдром избыточного бактериального роста / Я.С.Циммерман // Клин. мед. – 2005. – №4. – С.14-22.
14. Шмакова И.П. Изменение состояния иммунной системы у больных, перенесших ишемический инсульт, под влиянием метода мезодиэнцефальной электромодуляции / И.П.Шмакова, О.С.Зоярнюк, Н.И.Савченко // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т.5, №1. – С.211.
15. Brenner D. J. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology / D. J.Brenner; N. R.Krieg, J. R.Staley // The Proteobacteria, Part B: The Gammaproteobacteria. 2005. - V. 2. - 2nd ed. - XXVIII, 1108 p.
16. Kumari R. Impaired wound healing after cerebral hypoxia-ischemia in the diabetic mouse / R.Kumari, L.B.Willing, J.K.Krady [et al.] // J.Cereb.Blood.Flow.Metabol. – 2007. –V.27, №4. – P. 710-718.
17. Geenen V. Importance of a thymus dysfunction in the pathophysiology of type 1 diabetes / V.Geenen, F.Brilot, C.Louis [et al.] // Rev. Med. Liege. – 2005. – V. 60, № 5-6. – P. 291-295.
18. Ishikawa H. Effect of intestinal microbiota on the induction of regulatory CD25+ CD4+ T cells / H.Ishikawa, K.Tanaka, Y.Maeda, Y. Aiba // Clin. Exp. Immunol. -2008. - V. 1, № 153. - P. 127-135.
19. Liang Q.H. Influence of intestinal dysbacteriosis on immune and hematopoietic function in mice / Q.H.Liang, L.Zhang, S.C.Duan, [et al.] // Zhonghua Er Ke Za Zhi. - 2004. - V. 42, № 9. - P. 708-711.

### Реферат

КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ ОБЩЕГО ПРЕПАРАТА ТОНКОЙ КИШКИ У КРЫС С СОЧЕТАННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ДИАБЕТА И ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ткачук А.В.

Ключевые слова:

Цель работы – изучить качественный и количественный состав микрофлоры общего препарата тонкой кишки у крыс с четырехмесячным сахарным диабетом, осложненным ишемией-реперфузией головного мозга, путем бактериологического и микологического исследования. Показано, что у крыс с четырехмесячным сахарным диабетом и отдаленными последствиями ишемии-реперфузии головного мозга формируется дисбактериоз тонкой кишки с элиминацией и выраженным дефицитом аутохтонных облигатных бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков и пептострептококков и повышением популяционного уровня условно патогенных энтеробактерий (кишечные палочки), стафилококков, бактероидов и контаминацией тонкой кишки условно патогенными энтеробактериями (клебсиелами, протеями), бактериями рода *Clostridium*, пептококком и дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

### Summary

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION OF MICROFLORA IN SPECIMENS OF SMALL INTESTINE IN RATS UNDER COMBINED EFFECT OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS AND BRAIN ISCHEMIA-REPERFUSION

Tkachuk O.V.

Key words: small intestine, microflora, streptozotocin-induced diabetes mellitus, brain ischemia-reperfusion.

This work was aimed to study qualitative and quantitative composition of microflora in specimens of small intestine taken from rats experiencing diabetes mellitus for four months which was complicated with long-term effects of cerebral ischemia-reperfusion by bacteriological and mycological investigations. It was shown that dysbacteriosis of small intestine developed accompanied with elimination or significant deficit of autochthonous obligatory Bifidobacteria, Lactobacteria, Enterococci and Peptococci, increasing of the population of conditionally pathogenic enterobacteria (*Escherichia coli*), Staphylococci, Bacteroids and contamination of the small intestine by conditionally pathogenic enterobacteria (*Klebsiellas*, *Proteuses*), *Clostridia*, *Peptococci* and yeast-like microorganisms of *Candida* genus.

УДК 615.243.2.57.089.5.00.5

Торянік Е.Л.

**ФІБРИНОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПЛАЗМИ КРОВІ, СЕЧІ ТА ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ГІПЕРТЕНЗИВНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ НА ТЛІ ВАГІТНОСТІ**

Національний фармацевтичний університет, м.Харків

*У роботі наведені результати вивчення фібринолітичної активності плазми крові, сечі та внутрішніх органів у гіпертензивних самиць щурів на тлі вагітності. Встановлено, що у вагітних гіпертензивних самиць щурів підвищується фібринолітична активність сечі, печінки та кіркової речовини нирок та знижується процес фібринолізу у мозковій речовині нирок. Показники фібринолітичної активності сечі у сосочку нирок у гіпертензивних самиць щурів на тлі вагітності не змінюється.*

**Ключові слова:** фібринолітична активність, плазма крові, SHR-самиці щурів, вагітність.

*Робота виконана у рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету "Фармакологічні дослідження біологічних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування у медичній практиці" (№ держ. реєстр. 0103U00909478).*

**Вступ**

Оскільки нирки є важливим гомеостатичним органом, до функції їх інкреторної діяльності належить забезпечення функціонування і системи гомеостазу, в т.ч. фібринолітичної активності. Зміни у діяльності нирок можуть викликати порушення процесів фібринолізу, що відображається на функції організму в цілому [1, 2, 3, 5, 8].

Дослідження процесів тромбо- та фібриноутворення, фібринолітичної активності і, в цілому, системи гемостазу у вагітних самиць щурів на тлі артеріальної гіпертензії в експерименті до теперішнього часу не проводились.

З огляду на вищевикладене, метою роботи стало вивчення впливу фібринолітичної активності плазми крові, сечі, печінки та нирок (кіркового, мозкового та сосочкового шарів) у гіпертензивних самицях щурів на тлі вагітності.

**Матеріали та методи дослідження**

Експерименти проведено на 4-х групах тварин (по 10 в кожній). Було дві групи контролю. Перша група — гіпертензивні SHR-самиці щурів, без вагітності, визначали фібринолітичну активність плазми крові та сечі, друга — гіпертензивні невагітні SHR-самиці щурів, для вивчення фібринолітичної активності печінки та нирок. Тварини 3-ї та 4-ї груп — гіпертензивні самиці щурів (SHR-щури) на тлі вагітності були використані для визначення аналогічних показників.

Фібринолітичну активність плазми крові та сечі, а також тканинну фібринолітичну активність печінки, кіркового, мозкового та сосочкового шарів нирок визначали за допомогою наборів реактивів фірми "Simko LTD" (Львів). Сумарну ферментативну і неферментативну фібринолітичну активність плазми крові, сечі та внутрішніх органів вивчали за методикою О.Л.Кухарчука [6].

Принцип методу визначення ферментативного і неферментативного фібринолізу в сечі, плазмі крові й тканинах внутрішніх органів полягає в тому, що при інкубації азофібрину із стандартною кількістю плазміногену в присутності активаторів фібринолізу, які містяться в сечі, плазмі крові або тканинах, утворюється плазмін, активність якого оцінюється за ступенем забарвлення (визначення екстинкції розчину на СФ-46 при довжині хвилі 440 нм) розчину в лужному середовищі, внаслідок лізису азофібрину, в присутності епсилон-амінокапронової кислоти (неферментативний

фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між ними відображає стан ферментативного фібринолізу [4, 6].

Фібринолітичну активність плазми крові, сечі та внутрішніх органів (печінка, нирки) вивчали за методикою, яка основана на лізисі фібрину гомогенатів органів. Проводили евтаназію тварин під ефірною анестезією шляхом декапітації. Печінку і нирки одразу заморожували у рідкому азоті. Безпосередньо перед аналізом тканини гомогенізували в охолодженому боратному буфері (pH-7,0).

Досліди на тваринах проведено згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986).

Дані обробляли методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [7].

**Результати та їх обговорення**

Аналіз отриманих нами результатів засвідчив, що фібринолітична активність плазми крові у гіпертензивних самиць щурів суттєво не змінювалася у порівнянні з гіпертензивними SHR-самицями щурів на тлі вагітності (табл. 1).

*Таблиця 1*  
*Фібринолітична активність плазми крові у вагітних SHR-самицях щурів ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )*

Фібринолітична активність (Е <sub>440</sub> /мг/год)	SHR-самиці щурів	SHR-самиці щурів на тлі вагітності
Сумарна	0,97±0,06	0,99±0,04
Неферментативна	0,47±0,05	0,51±0,02*
Ферментативна	0,49±0,07	0,49±0,03

*Примітка: n = 10;*

*\* - p < 0,05 відносно гіпертензивному контролю*

Показники сумарного, неферментативного та ферментативного фібринолізу були близькими до даних контрольної з гіпертензією групи тварин.

Фібринолітична активність сечі змінювалася більш виразно. Зростання як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу зумовило підвищення сумарної фібринолітичної активності у групі SHR-самицях щурів на тлі вагітності (табл. 2).

Таблиця 2  
Фібринолітична активність сечі у вагітних SHR-самиць щурів ( $\bar{X} \pm S_x$ )

Фібринолітична активність (Е <sub>440</sub> /мг/год)	SHR-самиці щурів	SHR-самиці щурів на тлі вагітності
Сумарна	0,17±0,01	0,26±0,02*
Неферментативна	0,10±0,01	0,14±0,01*
Ферментативна	0,8±0,01	0,12±0,08*

Примітка: n = 10;

\* - p < 0,05 відносно гіпертензивному контролю

Отримані нами результати показали, що у гіпертензивних самиць щурів на тлі вагітності сумарна фібринолітична активність вірогідно підвищувалась (на 52,8%, p < 0,05). Більшою мірою посилення фібринолізу відмічалось за рахунок ферментативного фібринолізу. Його показники зростали на 56,9% відносно контрольної групи гіпертензивних самиць щурів. Неферментативний фібриноліз сечі у даної групи тварин зростав на 46,8%.

Результати досліджень тканинного фібринолізу в печінці та нирках показали, що більш суттєве зростання фібринолітичної активності спостерігалось в тканині печінки (табл. 3).

Таблиця 3  
Фібринолітична активність печінки та нирок у SHR-самиць щурів на тлі вагітності ( $\bar{X} \pm S_x$ )

Фібринолітична активність (Е <sub>440</sub> /мг/год)	SHR-самиці щурів	SHR-самиці щурів на тлі вагітності
Печінка		
Сумарна	9,23±0,33	15,80±1,06*
Неферментативна	5,24±0,29	9,07±0,70*
Ферментативна	4,00±0,36	6,72±0,47*
Кіркова речовина нирок		
Сумарна	8,32±0,23	9,71±0,49
Неферментативна	4,20±0,20	5,02±0,29
Ферментативна	4,12±0,11	4,70±0,30
Мозкова речовина нирок		
Сумарна	5,30±0,26	3,23±0,28
Неферментативна	2,53±0,11	1,35±0,07*
Ферментативна	2,74±0,20	1,87±0,22
Сосочковий шар нирок		
Сумарна	5,57±0,30	6,46±0,61
Неферментативна	2,90±0,14	3,10±0,41
Ферментативна	2,67±0,25	3,36±0,47

Примітка: n = 10;

\* - p < 0,05 відносно гіпертензивному контролю

Сумарна фібринолітична активність у гіпертен-

зивних вагітних самицях щурів вірогідно (p < 0,05) зростала в 1,68 раза. Вказані зміни супроводжувалися аналогічним (в 1,68 раза) підвищенням показників як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу.

Активність процесів фібринолізу у нирках у різних груп тварин ми вивчали пошарово — у кірковій, мозковій речовині та сосочку. Було встановлено, що фібринолітична активність в нирках змінювалась неоднозначно. У кірковій речовині нирок сумарна фібринолітична активність у вагітних гіпертензивних самиць щурів підсилювалась в 1,17 раза порівняно з контрольною групою гіпертензивних самиць щурів, що зумовлювалось вірогідним зростанням в 1,2 раза неферментативного фібринолізу та підсиленням ферментативного лізису фібрину на 13%.

У мозковій речовині нирок ми спостерігали протилежний ефект: не збільшення, а пригнічення активності процесів фібринолізу у вагітних гіпертензивних тварин. Причому вірогідне зниження сумарної фібринолітичної активності в мозковому шарі нирок в 1,7 раза (p < 0,05) було зумовлене зменшенням переважно неферментативного фібринолізу — на 88% порівняно з гіпертензивним контролем. Ферментативна фібринолітична активність також вірогідно знижувалась — на 45,9% (p < 0,05) відносно гіпертензивному контролю. Суттєвих змін фібринолізу в сосочках нирок ми не спостерігали. Незначне перевищення даних сумарної, ферментативної та неферментативної фібринолітичної активності у дослідній групі показників гіпертензивного контролю не мало вірогідних значень.

## Висновки

1. У вагітних гіпертензивних самицях щурів підвищена фібринолітична активність сечі, печінки та кіркової речовини нирок і зниженні процесів фібринолізу в мозковій речовині нирок.

2. Показники фібринолітичної активності сечі в сосочку нирок у гіпертензивних самицях щурів на тлі вагітності не змінюється.

В подальшому передбачається вивчення зв'язку порушень між фібринолітичною та протеолітичною активністю плазми крові та органів у SHR вагітних самиць щурів.

## Література

1. Гоженко А.І. Дисрегуляція як основа патофізіології гомеостазу / А.І.Гоженко // Клінічна та експериментальна патологія. - 2004. - Т.3, № 2. - С.191-193.
2. Гусева С.А. Наследственные и приобретенные гематологические синдромы в клинической практике / С.А. Гусева, А.Г. Дубкова, В.П. Вознюк. - К. : Логос, 2000. - С.117-146.
3. Зосимов А.Н. Системный анализ в медицине / А.Н. Зосимов, В.П. Голик. - Х. : Торнадо, 2000. - 78 с.
4. Клінічні лабораторні методи дослідження / За ред. І.А.Зупанця та В.Ф.Москаленка. - 2-ге вид., переробл. та допов. - Харків : Вид-во НфаУ, 2001. - 177 с.
5. Крыжановский Г.Н. Некоторые общепатологические закономерности и базовые механизмы развития патогенетических процессов / Г.Н. Крыжановский // Архив патологии. - 2001. - № 6. - С.1-49.
6. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії : Навч.-метод.посібник / [В.М.Магальяс, А.О.Міхеев, Ю.Є.Поговий та ін.]. - Чернівці : БДМА, 2001. - 42 с.
7. Сернов Л.Н. Статистические методы оценки достоверности результатов фармакологических исследований / Л.Н. Сер-



нов, В.В. Гацура // Элементы экспериментальной фармакологии. - М., 2000. - С.308-315.

8. Blatchford O. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage / O.Blatchford, W.R.Murray, M.Blatchford // Lancet. – 2000. – V.356, № 9238. - P.1318-1328.

### Реферат

**ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ, МОЧИ И ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ САМОК КРЫС НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

Торяник Э.Л.

Ключевые слова: фибринолитическая активность, плазма крови, SHR-самки крыс, беременность.

В работе представлены результаты изучения фибринолитической активности плазмы крови, мочи и внутренних органов у гипертензивных самок крыс на фоне беременности. Установлено, у беременных гипертензивных самок крыс повышается фибринолитическая активность мочи, печени и коркового вещества почек и снижается процесс фибринолиза в мозговом веществе почек. Показатели фибринолитической активности мочи в сосочке почек у гипертензивных самок крыс на фоне беременности не изменяется.

### Summary

**FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF BLOOD PLASMA, URINE AND INTERNAL ORGANS IN HYPERTENSIVE PREGNANT FEMALE RATS**

Toryanik E.L.

Key words: fibrinolytic activity, blood plasma, SHR-female rats, pregnancy.

The paper presents the results obtained by studying fibrinolytic activity of blood plasma, urine and internal organs in hypertensive pregnant female rats. It has found out the pregnant hypertensive female rats show increased fibrinolytic activity of urine, liver, and kidney cortex and decreased fibrinolysis in renal medulla. The urine fibrinolytic activity in the renal papilla in hypertensive pregnant female rats does not change.

УДК 615.243.2.57.089.5.00.5

*Торяник Е.Л., Березнякова А.І.*

### **ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ У СПОНТАННО ГІПЕРТЕНЗИВНИХ САМИЦЯХ ЩУРІВ**

Національний фармацевтичний університет, м.Харків

*У роботі наведені результати вивчення патогенетичних особливостей водно-електролітного обміну у спонтанно гіпертензивних самиць щурів. Показано, що основними механізмами порушень водно-електролітного гомеостазу у SHR-самиць щурів є підвищення концентрації іонів калію, натрію, хлору, креатиніну плазми та загального білка. Показники сечовини не змінюються. Механізми біохімічних порушень електролітного обміну у SHR-самиць щурів можна пояснити ранньою гіперкреатинемією поряд з мікроальбумінурією, які призводять до порушення функції нирок при артеріальній гіпертензії. Механізми реалізації антигіпертензивного ефекту еналаприлу і гідрохлортіазиду базуються на зниженні концентрації в крові SHR-самиць щурів основних електролітів і активації азотвидільної функції нирок.*

**Ключові слова:** водно-електролітний обмін, SHR-самиці щурів, гідрохлортіазид, еналаприл.

*Робота виконана у рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету "Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування у медичній практиці" (№ держ. реєстр. 0103U00909478).*

### Вступ

В останні роки дослідниками вивчено спеціальні трансгенні лінії щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, що є достатньо адекватною моделлю даного захворювання у людей [12, 13]. З цієї патологією тварини народжуються, що розширило можливість експериментального вивчення як патогенетичних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії, так і можливості її фармакокорекції [1, 4].

Одним з найважливіших біохімічних показників, які характеризують порушення електролітного гомеостазу є зміни обміну іонів  $K^+$ ,  $Na^+$  і  $Cl^-$  та стану небілкових (креатинін, сечовина) азотистих речовин та білка [2, 14]. Креатинін та сечовина є ранніми та найбільш інформативними маркерами порушення функціонального стану нирок при артеріальній гіпертензії (АГ), а їх рівень характеризує стан азотвидільної функції нирок [3, 6, 7, 13].

У зв'язку з цим, метою даного дослідження стало

вивчення патогенетичних особливостей артеріального тиску у гіпертензивних щурів та перспективи їх корекції гідрохлортіазидом і еналаприлом.

### Матеріали і методи дослідження

Досліди проведені на 24 спонтанно гіпертензивних самиць щурів (SHR) вагою 240-300,0 г (розплідник лабораторних тварин "Біомодельсервіс", м.Київ). В період акліматизації після перевезення з розплідника (2 тижні) та протягом експерименту щури знаходилися у віварії при 20-25°C, вологості не більш 50%, природному світловому режимі "день-ніч", в стандартних пластикових клітках, на стандартному харчовому раціоні.

Вплив на електролітний склад крові та стан реноваскулярної системи препаратів досліджували при 7-денному введенні, визначаючи в крові концентрацію іонів калію, натрію та хлору, а також вміст креатиніну, сечовини та рівень загального білка.

В експериментах використані пігулки “Гіпотіазид”, які містять 25 мг гідрохлортіазиду (“Хіноін”, Угорщина, серія 0627) та пігулки Берліприл, які містять 5 мг еналаприлу малеата (“Берлін Хемі АГ”, Німеччина, серія 71002) [4, 8, 9].

Доза 25 мг/кг гідрохлортіазиду (за діючою субстанцією) є мінімально ефективною діуретичною дозою [4]. Доза еналаприлу 5 мг/кг відповідає діапазону дозових доз для людини з розрахунком коефіцієнта перерозрахунку на щурів, а також коливається в діапазоні фармакологічно його активних доз в експерименті [8, 9, 10]. Препарати вводили 1 раз в день протягом 7 днів. Контрольній групі нелікованих тварин щоденно внутрішньошлунково вводили 0,9% розчин натрію хлориду в еквівалентному об’ємі (0,2 мл/200 г). В крові визначали вміст креатиніну та сечовини за допомогою тест-наборів (“Piva-Lachema Diagnostika”, Чехія) та рівень загального білка за допомогою тест-набору (“Філісіт-Діагностика”, Україна). Вміст в крові концентрації іонів  $K^+$ ,  $Na^+$  і  $Cl^-$  визначали за допомогою аналізатору  $K/Na/Cl$  “Easylyte” (“Medica”, США) з використанням проточних іонселективних електродів.

Протягом експерименту з тваринами обходилися згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших цілей (Страсбург, 18.03.1986).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакету статистичного аналізу електронних таблиць Exell [5]. Розраховували середні значення показників та стандартну помилку (Sx). Вірогідність різниць поміж середніми визначали за критерієм t-Стюдента [11].

### Результати та їх обговорення

По завершенні 7-денного експерименту в крові контрольних нелікованих спонтанно гіпертензивних самиць щурів концентрація іонів калію, натрію і хлору складала відповідно 6,82 ммоль/л і 106 ммоль/л (табл. 1), при фізіологічній нормі цих показників у нормотензивних нелінійних самиць щурів відповідно 4,5-7,4 ммоль/л, 144,0-157,7 ммоль/л і 103-114 ммоль/л [1]. Слід відмітити, що в порівнянні з нормотензивними лінійними щурами (Wistar) [12] для SHR-щурів показано незначне, але статистично значуще підвищення в крові рівня іонів натрію й хлору і, навпаки, зниження концентрації іонів калію. Такі порушення електролітного балансу крові у спонтанно гіпертензивних щурів зумовлені патологічним впливом підвищеного АТ [12].

Як видно з табл. 2, у цих же контрольних тварин вміст сироваткового креатиніну, сечовини та загального білка складало в середньому відповідно 81,5 мкмоль/л, 6,8 ммоль/л і 63 г/л при фізичній нормі цих показників у нормотензивних нелінійних щурів відповідно 62,48-77,44 мкмоль/л, 2,9-10,7 ммоль/л і 69-76 г/л [2]. Таким чином, вміст тільки одного з показників — сечовини — сприяло рівню норми у нелікованих SHR-самиць щурів [1]. Підвищений вміст креатиніну на фоні декілька зниженого вмісту загального білка дозволяло припустити наявність у SHR-самицях щурів прогресуючої ниркової недостатності [7] як патогенетично взаємопов’язаного компоненту

кардіоренального континууму, який виникає внаслідок системного підвищення АТ. Як відомо, гіперкреатинемія, поряд з мікроальбумінурією — це ранній і найбільш інформативний маркер порушення функції нирок при артеріальній гіпертензії [3]. Зменшення загальної кількості білка в крові виникало, як правило, за рахунок зниження кількості альбумінів [2]. Виходячи з цього, можна обгрунтовано припустити, що гіпопротеїнемія, яка спостерігається у нелікованих спонтанно гіпертензивних щурів, відбивала зростаючу мікроальбумінурію, що є постійним і патогенетично важливим компонентом нефротичного синдрому [6].

Разом з цим, дані порівнювальних досліджень метаболічного профілю крові спонтанно гіпертензивних і нормотензивних лінійних щурів досить суперечливі [1, 7]. Це пояснюється значними коливаннями рівня сироваткового білка та небілкових азотвмісних речовин залежно від статі та віку тварин [8].

В групі щурів, які отримували еналаприл, в цілому не зареєстровано суттєво значущих змін у складі електролітного складу крові по відношенню  $K^+$ ,  $Na^+$  і  $Cl^-$ , концентрації яких підлягали лише незначним коливанням відносно нелікованого контролю (табл. 1). В то же час, у 4 з 6 щурів, які стали чутливими до антигіпертензивної дії еналаприлу, спостерігалось вірогідне підвищення (на 16%) концентрації іонів калію. Отримані результати і дані літератури про профіль калію в крові SHR-самиць щурів дає основу припустити, що в реалізації антигіпертензивної активності еналаприлу певну роль відіграє зниження екскреції калію нирками [3, 7, 9, 10].

В цій же групі внутрішньошлункове введення еналаприлу не чинило статистично значущого впливу на вміст креатиніну, сечовини та загального білка, що складало відповідно 77,8 мкмоль/л, 3,5 ммоль/л і 65,1 г/л (табл. 2). Разом з тим, слід відмітити, що спрямованість змін креатиніну та загального білка в крові SHR-самицях щурів має позитивний характер внаслідок тенденції до відновлення даних показників до рівня фізіологічної норми у здорових нормотензивних щурів [1, 12]. Щодо змін рівня сечовини в крові, то, як видно з представлених даних (табл. 2), хоча її зниження на 49% не стало статистично вірогідним, цю динаміку слід розглядати як позитивну в плані активації азотвидільної функції нирок.

Поряд з цим, коливання показника сироваткової сечовини в широких межах може бути обумовлено високою пластичністю та варіабельністю даного показника, рівень якого, як відомо, динамічно реагує навіть на невеликі зміни функціонального стану організму [6].

В групі щурів, які отримували гідрохлортіазид, внутрішньошлункове введення препарату в дозі 25,0 мг/кг викликало у всіх щурів, як чутливих, так і резистентних до його дії, вірогідне зниження концентрації натрію і хлору в крові в порівнянні з нелікованим контролем (табл. 1). Виходячи з відомих даних про механізм антигіпертензивної дії гідрохлортіазиду, його вплив на електролітний склад крові обгрунтовано можна вважати наслідком пригнічення реабсорбції  $Na^+$  і  $Cl^-$  в початковій частині дистальних нирок.

Таблиця 1  
Вплив еналаприлу (5 мг/кг) та гідрохлортіазиду (25 мг/кг) на електролітний склад крові у спонтанно гіпертензивних самцях щурів при 7-денному внутрішньошлунковому їх введенні ( $\bar{X} \pm S\bar{x}$ )

Показники Групи	n	K <sup>+</sup> , ммоль/л	Na <sup>+</sup> , ммоль/л	Cl <sup>-</sup> , ммоль/л
Контроль, SHR-самці щурів (нелікований контроль)	6	6,82±0,203	141,8±1,38	106,0±1,11
SHR-самці щурів + еналаприл	Всього - 6	7,71±0,314**** (113%)	136,1±3,25 (96%)	101,6±3,07 (96%)
	Чутл. - 4	7,90±0,446* (116%)	134,2±4,35 (95%)	102,4±6,56 (97%)
SHR-самці щурів + гідрохлортіазид	Всього - 6	6,83±0,172 (105%)	136,2±1,53* (96%)	98,8±1,58* (93%)
	Чутл. - 4	6,98±0,344 (102%)	137,0±1,98* (97%)	100,1±2,29* (94%)

Примітка: n – кількість тварин, які використовуються при розрахунку середньої величини;

У дужках — рівень відносно нелікованого контролю у %;

\* —  $p < 0,05$  нелікованого контролю;

\*\* —  $p < 0,05$  відносно групи еналаприлу;

\*\*\* —  $p < 0,05$  відносно групи гідрохлортіазиду

В цих же тварин гідрохлортіазид не викликав вірогідних змін у вмісті креатиніну, сечовини та загального білка в крові в порівнянні з нелікованим контролем (табл. 2). Слід відмітити, що у щурів, чутливих до антигіпертензивної дії гідрохлортіазиду, відмічена тенденція до зростання рівня креатиніну в крові до 109% відносно нелікованих контрольних тварин. Відомо, що гіперкреатинемія є характерним для тіазидних діуретиків побічним нефротоксичним ефектом, виразність якого зростає зі збільшенням дози та тривалості застосування препарату [8].

В групі SHR-самців щурів, які отримували еналаприл, 7-денне лікування не чинило впливу на вміст іонів калію і натрію, але вірогідно знижувало рівень хлору в крові (табл. 1). Еналаприл-індуковане зменшення концентрації Cl<sup>-</sup> можна розглядати як позитивний ефект, спрямований на нормалізацію електролітного балансу крові у спонтанно гіпертензивних щурів.

У цих же тварин внутрішньошлункове введення

еналаприлу викликало тенденцію до підвищення в 1,2 рази вмісту креатиніну і в 1,3 рази рівня сечовини та статистично значуще зростання в 1,6 рази кількість загального білка в крові (табл. 2). Подібні ефекти (нарастання креатиніну, сечовини та гіперпротеїнемія), які розцінюються як побічні, зумовлені особливостями антигіпертензивної дії еналаприлу [4, 8, 10]. Відомо, що антигіпертензивні засоби, механізм дії яких пов'язаний з інгібуванням АПФ, викликають зниження продукції ангіотензину-II, різко зменшують контролюючу ангіотензином швидкість клубочкової фільтрації та внутрішньоклубочковий тиск в нирках, і, як наслідок, викликають транзиторне підвищення креатиніну і сечовини в крові [6, 7]. Як видно з табл. 2, в порівнянні з гідрохлортіазидом, еналаприл не чинив негативного впливу на фільтраційну здатність нирок, про що свідчили статистично значущі відмінності між відповідними дослідними групами по відношенню рівня білка і небілкових азотвмісних речовин крові (креатинін, сечовина).

Таблиця 2  
Вміст креатиніну сечовини та загального білку в крові к спонтанно гіпертензивних щурів при 7-денному внутрішньошлунковому введенні препаратів ( $\bar{X} \pm S\bar{x}$ )

Показники Групи	n	Креатинін, мкмоль/л	Сечовина, мкмоль/л	Загальний білок, г/л
Контроль, SHR-самці щурів (нелікований контроль)	6	81,5±3,41	6,8±1,49	63,0±3,19
SHR-самці щурів + еналаприл	Всього - 6	77,8±2,03** (95%)	3,5±0,63** (51%)	65,1±4,02 (103%)
	Чутл. - 4	77,8±2,27** (95%)	3,8±0,752 (56%)	67,5±5,85 (107%)
SHR-самці щурів + гідрохлортіазид	Всього - 6	77,8±8,87 (95%)	4,8±1,50 (71%)	62,7±2,62*** (100%)
	Чутл. - 4	88,9±8,49 (109%)	7,0±2,50 (103%)	65,7±2,62*** (104%)

Примітка: 1. n – кількість тварин, які використовуються при розрахунку середньої величини;

2. У дужках — рівень відносно нелікованого контролю у %;

\* —  $p < 0,05$  нелікованого контролю;

\*\* —  $p < 0,05$  відносно групи еналаприлу;

\*\*\* —  $p < 0,05$  відносно групи гідрохлортіазиду

### Висновки

1. У спонтанно гіпертензивних самиць щурів розвиваються порушення водно-електролітного гомеостазу, що відбуваються в підвищенні концентрації іонів калію, натрію, хлору, креатиніну плазми та загального білка. Показники сечовини у SHR-самиць щурів не змінюються.

2. Механізм біохімічних порушень електролітного обміну у SHR-самиць щурів можна пояснити ранньою гіперкреатинемією поряд з мікроальбумінурією, які призводять до порушення функції нирок при артеріальній гіпертензії.

3. Механізми реалізації антигіпертензивного ефекту еналаприлу і гідрохлортиазиду базуються на зниженні концентрації в крові SHR-самиць щурів основних електролітів і активації азотвидільної функції нирок.

В подальшому передбачається вивчення механізмів дії гіпотензивних та діуретичних засобів при вагітності у SHR-самиць щурів.

### Література

1. Коваленко В.М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. Методичні рекомендації / В.М. Коваленко, А.В. Стефанов, Ю.М. Максимов, І.М. Трахтенберг ; В кн. : Доклінічні дослідження лікарських засобів. Ред. О.В. Стефанов. — К : МОЗ України, Державний фармакологічний центр, 2001. — С.74-97.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической диагностике / В.С. Камышников. — Минск : Беларусь, 2002. — Т.1. — 494 с.
3. Кобалова Ж.Д. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению / Ж.Д. Кобалова, Ю.В. Котовская. — М., 2007. — 432 с.

4. Компедиум 2005 — лекарственные препараты / под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. - К. : МОРИОН, 2005. - 1920 с.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - К. : «МОРИОН», 2000. - 320 с.
6. Мальцев В.И. Гомеостаз натрия и калия в организме, его нарушения / В.И.Мальцев, В.К.Казимирко // Здоров'я України. - 2004. - № 4. - С.27.
7. Марчук Е.Ю. Современные представления об использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения артериальной гипертензии / Е.Ю. Марчук, И.В. Воеводина // РМЖ. - 2005. - Т.13.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства, 15-е изд., перераб. испр. и доп. / Машковский М.Д. - М. : ООО «Издательство Новая волна», 2010. - 1200 с.
9. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. - 2-е изд. / В.И. Метелица. - М. : Издательство БИНОМ. - СПб. Невский диалект, 2002. - 926 с.
10. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под ред. Е.И.Чазова, Ю.Н.Беленкова. - М. : Литера, 2005. — 810 с.
11. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. - М., 2000. - С.318-320.
12. Чекман І.С. Спонтанна артеріальна гіпертензія у щурів: патогенетичні механізми розвитку / І.С.Чекман, Я.М.Корнійкова, Р.С. Довгань // Ліки. - 2007. - № 1-2. - С.10-15.
13. Fukuda S. Age-related in blood pressure, hemato; ogical values, concentrations of serum biochemical constituents and weights of organs in the SHR/lzm and WKY/lzm / S.Fukuda, S.Tsuchikura, H.lida // Exp. Anim. - 2004. - V.53, №1. - P.67-72.
14. Yang H.Y. Soyabean protein hydrolysate the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats / H.Y.Yang, S.H.Yang, S.I. Chen [et al.] // British Journal of Nutrition. - 2004. - №92. - P.507-512.

### Реферат

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА У СПОНТАННО ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ САМОК КРЫС

Торяник Э.Л., Березнякова А.И.

Ключевые слова: водно-электролитный обмен, SHR-самки крыс, гидрохлортиазид, эналаприл.

В работе представлены результаты изучения патогенетических особенностей водно-электролитного обмена у спонтанно гипертензивных самок крыс. Показано, что основными механизмами нарушения водно-электролитного гомеостаза у SHR-самок крыс является повышение концентрации ионов калия, натрия, хлора, креатинина плазмы и общего белка. Показатели мочевины не изменяются. Механизмы биохимических нарушений электролитного обмена у SHR-самок крыс можно объяснить ранней гиперкреатинемией вместе с микроальбуминурией, которые приводят к нарушению функции почек при артериальной гипертензии. Механизмы реализации антигипертензивного эффекта эналаприла и гидрохлортиазида базируются на снижении концентрации в крови SHR-самок крыс основных электролитов и активации азотвыделительной функции почек.

### Summary

PATHOGENIC FEATURES OF WATER-ELECTROLYTIC METABOLISM IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE FEMALE RATS

Toryanik E.L., Bereznyakova A.I.

Key words: water-electrolyte metabolism, SHR-female rats, hydrochlorothiazide, enalapril.

This paper presents the findings obtained by studying pathogenetic features of water-electrolyte metabolism in spontaneously hypertensive female rats. It was shown the primary mechanisms of water-electrolyte homeostasis impairment in SHR-female rats consisted in increasing the concentration of potassium ions, sodium, chloride, creatinine and plasma total protein. Urea indices did not change. Mechanisms of biochemical impairments of electrolyte metabolism in SHR-female rats can be explained by early hyperpotassemia with microalbuminuria, which lead to renal dysfunction under arterial hypertension. Mechanisms for implementation of antihypertensive effect of enalapril and hydrochlorothiazide is based on reducing concentration of electrolytes in the blood of SHR-female rats and activation of renal nitrogen excretory function.



УДК 616.12-008.1-06:616.127-002.4]-092.9

Хара М.Р., Усинський Р.С.

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕАКЦІЇ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ МІОКАРДА ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ПРИ НЕКРОТИЧНОМУ ПОШКОДЖЕННІ НА ТЛІ БЛОКАДИ АТФ-ЧУТЛИВИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ.**

Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»

В досліджах на 72-ох статевозрілих щурах вивчено вплив блокатора АТФ-чутливих К-каналів глібенкламід на чутливість холінорецепторів синусового вузла при моделюванні некротичного процесу в міокарді тварин різної статі. Для цього проаналізовано інтенсивність брадикардії, яка виникала при електричній стимуляції блукаючого нерва, інтенсивність та тривалість брадикардії, що реєструвалася при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну. Пошкодження міокарда викликали внутрішньом'язовим введенням адреналіну (1 мг/кг). Глібенкламід вводили в черевну порожнину (1 мг/кг), ефект препарату спостерігали не раніше, ніж через 2 год. Встановлено, що на тлі блокади АТФ-чутливих калієвих каналів зростає інтенсивність брадикардії при подразненні п. *vagus* у самок. У самців цей ефект проявляється лише за умов адреналінового пошкодження міокарда. Зниження інтенсивності брадикардії, яка виникала у відповідь на введення ацетилхоліну на тлі глібенкламід, відбувалося лише у самців за відсутності некротичних змін у серці. Глібенкламід не впливав на тривалість брадикардії, яка виникала при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну.

Ключові слова: АТФ-чутливі К-канали, глібенкламід, серце, холінорецептори, статі.

**Вступ**

Згідно даних ВООЗ, захворювання серцево-судинної системи займають провідне місце серед причин смертності у більшості розвинутих країн. В Україні на долю серцево-судинної патології припадає понад 60 % серед усіх причин смерті. Зростає частота розвитку патологій, пов'язаних зі стресами, психо-емоційною напругою. Щорічно в Україні реєструється понад 50 тис. інфарктів міокарда. Звертає на себе увагу також різниця в показниках смертності від серцево-судинної патології між жінками та чоловіками працездатного віку [1]. Важливе значення у розвитку пошкодження міокарда відіграє стан автономної нервової системи. Експериментально доведено, що більша резистентність серця самок тварин до пошкоджуючої дії адреналіну зумовлена домінуванням холінергічних механізмів у комплексі адаптаційних змін [8]. Провідна роль у реалізації холінергічних ефектів у серці належить іоннообмінним каналам, зокрема кальцієвим та калієвим. В умовах гіпоксії міокарда зростає значення АТФ-залежних калієвих каналів, тонкі механізми діяльності яких у серці на сьогодні ще до кінця не зрозумілі [3]. Тому залишається актуальним вивчення ролі цих каналів у холінергічній регуляції серця, зокрема у тварин різної статі, зважаючи на існуючі гендерні відмінності функціонування серця в умовах патології.

Метою дослідження було встановлення статевих відмінностей реакції холінорецепторів серця в умовах блокади АТФ-чутливих К-каналів.

**Матеріали та методи**

Дослідження були проведені на 72 білих нелінійних щурах обох статей (170–210 г). Тварини були поділені на чотири групи: 1-а група – інтактні самці (♂), 2-а група – інтактні самки (♀), 3-я група – ♂, яким вводили глібенкламід, 4-а – ♀, яким вводили блокатор АТФ-чутливих калієвих каналів глібенкламід (ГЛ). Препарат вводили в черевну порожнину одно моментно в дозі 1 мг/кг (ТОВ «Фармацевтична

компанія «Здоров'я»), ефекти вивчали через 2 год після його введення [5,6]. Адреналінове пошкодження міокарда (АПМ) відтворювали одноразовим введенням внутрішньом'язово 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату («Дарниця», Україна) з розрахунку 1 мг/кг, тварин досліджували на 1-шу та 24-ту годину після ін'єкції [4]. Чутливість холінорецепторів вивчали шляхом одномоментного введення в яремну вену розчину ацетилхоліну хлориду (АХ) («Мосмедпрепарати», Росія), приготовленого на основі 0,9 % розчину хлориду натрію з розрахунку 50 мкг/кг в об'ємі не більше 0,5 мл. Реакцію серця оцінювали за інтенсивністю та тривалістю брадикардії, що виникала при цьому. Інтенсивність брадикардії ( $IB_{AX}$ ) розраховували за формулою:  $IB_{AX} = L_1/L_0$  ( $L_1$  – максимальна тривалість кардіоінтервалу після введення препарату,  $L_0$  – середнє значенню кардіоінтервалів на ЕКГ до введення АХ). Тривалість брадикардії ( $TB_{AX}$ ) відповідала часовому відрізу (в секундах) між появою та зникненням негативного хронотропного ефекту. Чутливість серця до ендogenous ацетилхоліну вивчали шляхом електричної стимуляції периферичного відрізка правого блукаючого нерва (БН) протягом 60 с електричними імпульсами тривалістю 1 мс, частотою 50 Гц, амплітудою 5 В при затримці імпульсів 1 мс. Ефект оцінювали за інтенсивністю брадикардії ( $IB_{BN}$ ), яку визначали за формулою:  $S_1/S_0$  ( $S_1$  – максимальне значення кардіоінтервалу при стимуляції БН,  $S_0$  – середня величина кардіоінтервалів на ЕКГ до електричного подразнення нерва).

Втручання на тваринах проводили з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [2]. Як наркозний засіб, використовували 0,4 % розчин тіопенталу-натрію (внутрішньоочеревинно, 40 мг/кг). Результати дослідження обробляли з використанням параметричних методів статистичного аналізу з визначенням критерію Стюдента.

### Результати та їх обговорення

Блокування глібенкламідом калієвих каналів мало наслідком зміну чутливості пресинаптичних холінергических рецепторів. Даний ефект реєструвався через 2 год після введення препарату і виникав лише у самок. Величина інтенсивності брадикардії у них достовірно збільшилася, що становило 2,2 рази (табл.1). При розвитку некротичного процесу в міокарді цих тварин аналізований показник на 1-шу годину спостереження зменшувався на 36 %, а на 24-ту год, незважаючи на збільшення, яке становило 24 %, залишався достовірно меншим на 10 %. На відміну від самок, яким глібенкламід не вводили, зміни показника в динаміці розвитку некротичного процесу мали протилежний характер, в результаті чого на 1-шу годину експерименту у самок, яким ввели глібенкламід, величина ІБН була на 47 % більшою, ніж у тих, яким даний препарат не вводили, а на 24-ту годину – 2,6 рази.

Уведення глібенкламиду самцям не вплинуло на інтенсивність негативного хронотропного ефекту, який супроводжував стимуляцію БН. Проте, на 1-шу годину розвитку некротичного процесу в міокарді цих тварин величина ІБН зросла на 66 %. Різниця зберігалася і на 24-ту годину спостереження і становила 65 %. Величина даного показника у самців, яким глібенкламід не вводили, на 1-шу та 24-ту годину розвитку некротичного процесу в міокарді була достовірно меншою відповідно на 68 та 64 %.

Порівняння величин ІБН у тварин різної статі, відтворення некротичного процесу в міокарді яких відбувалося на тлі глібенкламиду, показало наступне. У контролі значення ІБН самок було більшим, ніж у самців, в 2,4 рази. На 1-шу годину розвитку некротичного процесу в міокарді така різниця була відсутньою, на відміну від групи тварин, яким глібенкламід не вводили, а на 24-ту годину величина ІБН у самок переважала значення самців на 33 %.

Аналіз реакції серця на внутрішньовенне введення АХ показав, що в результаті блокування АТФ-чутливих калієвих каналів у самок інтенсивність брадикардії за даного впливу не змінилася. На 1-шу год розвитку некротичного процесу змін аналізованого показника не було, а на 24-ту год він зріс на 17 %, та був на 14 % більшим, ніж у контрольних тварин даної групи. На обох етапах розвитку некротичного процесу достовірної відмінності від абсолютних значень показника самок, яким глібенкламід не вводили, не було.

Уведення глібенкламиду самцям викликало зменшення ІБ<sub>АХ</sub> на 23 %. На 1-шу годину АПМ цей показник зріс на 17 %. На 24 год спостереження встановлена закономірність збереглася і різниця становила 20 %. Порівняння з тваринами, у яких розвиток АПМ відтворювали без попереднього введення ГЛ, не виявило достовірної різниці за даним показником ні на 1-шу, а ні на 24 год спостереження.

Величина ІБ<sub>АХ</sub> в самок, яким ввели ГЛ, була на 16 % більшою, ніж у самців, тоді як до введення препарату достовірної різниці між самцями і самками за даним показником не було. На 1-шу годину розвитку АПМ різниці за даним показником між самцями і самками, яким вводили ГЛ, не встановили, а на 24-ту год аналізована величина у самок була на 11 % більшою, ніж у самців. До порівняння, при розвитку АПМ без

попереднього введення ГЛ статеві різниці за даним показником на обох етапах розвитку патології не було.

Уведення ГЛ самкам не вплинуло на величину тривалості брадикардії, яка реєструвалася при внутрішньовенному введенні АХ. На 1-шу год розвитку АПМ відбулося достовірне зменшення цього показника, що становило 83 %, а на 24-ту год експерименту спостерігали його зростання на 14 %. Незважаючи на це, абсолютне значення показника залишалося на 7 % меншим, ніж в контролі даної групи спостереження. У самок, яким глібенкламід не вводили, динаміка була аналогічною. Різниця відносно контролю даної групи тварин на 1-шу год АПМ становила 20 %, а достовірне (на 11 %) збільшення показника на 24-ту год АПМ зменшило відмінність від контролю до 12 %.

При введенні ГЛ самцям ТБ<sub>АХ</sub> достовірно не змінювалася як в контролі, так і при розвитку АПМ. На відміну від цього у тварин, яким ГЛ не вводили, величина ТБ<sub>АХ</sub> зменшувалася на 12 % на 1-шу год некрозування та зростала на 12 % на 24-ту год.

Величина ТБ<sub>АХ</sub> у самок, яким ввели ГЛ (контроль), була на 30 % більшою порівняно з самцями за аналогічного впливу. Аналогічна закономірність спостерігалася і у тварин, яким ГЛ не вводили, різниця становила 33 %. На 1-шу і на 24-ту год розвитку АПМ на тлі ГЛ достовірної різниці між тваринами різної статі за даним показником не було. Натомість, на 1-шу год розвитку АПМ без попереднього введення ГЛ величина ТБ<sub>АХ</sub> у самок була на 12 % меншою, ніж у самців, а на 24-ту год – на 11 % більшою.

Встановлені дані свідчать, що ГЛ сприяє збільшенню реакції серця на стимуляцію блукаючого нерва лише у самок щурів. Закономірність реакції холінергічних рецепторів синусового вузла на функціональні впливи в умовах розвитку АПМ на тлі блокади АТФ-чутливих калієвих каналів глібенкламідом була відмінною від тієї, що реєстрували у тварин, яким даний препарат не вводили. Важливим є той факт, що інтенсивність брадикардії, яка виникала при електричній стимуляції БН за таких умов, була достовірно більшою. Посилення реакції синусового вузла могло бути наслідком пресинаптичного гальмування адренорецепторів [9]. За даним показником простежується чітка статеві різниця, яка демонструє інтенсивніші зміни у самок щурів.

При аналізі постсинаптичних холінергічних ефектів необхідно враховувати, що реакція серця на внутрішньовенне введення АХ визначається двома компонентами: кількістю функціонально активних холінергических рецепторів та активністю ацетилхолінестерази. Отримані результати показали, що лише у самців після введення ГЛ відбулося зменшення реакції на згаданий функціональний вплив. В умовах розвитку АПМ інтенсивність реакції серця на введення АХ зростала як у самців, так і в самок. У тварин обох груп закономірність змін була відмінною від такої в групі порівняння (тварини, яким ГЛ не вводили). Зокрема, відбувалося зростання інтенсивності негативного хронотропного ефекту, яке у самців було достовірним вже на 1 год АПМ, а в самок – лише на 24 год. Порівнюючи ці результати з

дослідження реакції серця на стимуляцію блукаючого нерва, можна говорити про те, що встановлені зміни могли бути результатом взаємодії більшої кількості постсинаптичних холінорецепторів з медіаторним АХ, а не збільшенням їхньої чутливості. Це частково підтверджується динамікою величин ТБх, яка неза-

лежно від статі була аналогічною тій, що реєстрували у тварин, де відтворення АПМ не передбачало введення ГЛ. До того ж даний показник не змінився і в групі контролю за ефектом препарату, що свідчило про відсутність прямого впливу ГЛ на активність ацетилхолінергастери в синаптичній щілині.

Таблиця 1.

*Реакція холінорецепторів синусового вузла на електричне подразнення блукаючого нерва та внутрішньовенне введення ацетилхоліну, (n=6, M±m)*

Період спостереження	Групи спостереження			
	♀ без ГЛ	♀ з ГЛ	♂ без ГЛ	♂ з ГЛ
Інтенсивність брадикардії при подразненні блукаючого нерва (абс. число)				
Контроль	8,08±0,24 1	18,00±0,45 2	7,38±0,17 3	7,43±0,11 4
АПМ 1 год	9,02±0,20 5	13,21±0,38 6	7,31±0,21 7	12,32±0,30 8
АПМ 24 год	6,30±0,33 9	16,32±0,34 10	7,45±0,19 11	12,24±0,24 12

*Примітка: p<sub>1-2</sub><0,001, p<sub>5-6</sub><0,001, p<sub>9-10</sub><0,001, p<sub>7-8</sub><0,001, p<sub>11-12</sub><0,001, p<sub>1-5</sub><0,02, p<sub>5-9</sub><0,001, p<sub>1-9</sub><0,002, p<sub>2-6</sub><0,001, p<sub>6-10</sub><0,001, p<sub>2-10</sub><0,02, p<sub>4-8</sub><0,001, p<sub>4-12</sub><0,001, p<sub>2-4</sub><0,001, p<sub>10-12</sub><0,001, p<sub>1-3</sub><0,05, p<sub>5-7</sub><0,001, p<sub>9-11</sub><0,02.*

Інтенсивність брадикардії при введенні ацетилхоліну (абс. число)				
Контроль	4,03±0,13 13	3,68±0,15 14	3,90±0,15 15	3,16±0,06 16
АПМ 1 год	3,61±0,11 17	3,59±0,10 18	3,81±0,10 19	3,70±0,10 20
АПМ 24 год	4,15±0,10 21	4,19±0,12 22	3,98±0,09 23	3,78±0,08 24

*Примітка: p<sub>15-16</sub><0,02, p<sub>13-17</sub><0,05, p<sub>17-21</sub><0,01, p<sub>18-22</sub><0,01, p<sub>14-22</sub><0,05, p<sub>16-20</sub><0,001, p<sub>16-24</sub><0,001, p<sub>14-16</sub><0,01, p<sub>22-24</sub><0,02.*

Тривалість брадикардії при введенні ацетилхоліну (сек)				
Контроль	21,1±1,1 25	20,5±0,5 26	15,9±0,8 27	15,8±1,4 28
АПМ 1 год	10,6±0,8 29	11,2±1,0 30	13,1±0,5 31	12,9±0,9 32
АПМ 24 год	17,2±1,2 33	16,1±0,9 34	15,2±0,7 35	16,0±1,1 36

*Примітка: p<sub>25-29</sub><0,001, p<sub>25-33</sub><0,05, p<sub>29-33</sub><0,002, p<sub>26-30</sub><0,001, p<sub>26-34</sub><0,002, p<sub>30-34</sub><0,01, p<sub>27-31</sub><0,02, p<sub>31-35</sub><0,05, p<sub>28-32</sub><0,002, p<sub>34</sub><0,002.*

## Висновки

1. Блокування К-АТФ-каналів глібенкламідом викликає збільшення інтенсивності брадикардії, яка виникає при електричній стимуляції блукаючого нерва, лише у самок щурів. У самців така реакція проявляється при розвитку некротичного процесу в міокарді і є достовірною меншою, ніж у самок.

2. Чутливість постсинаптичних холінорецепторів після введення глібенкламіду зменшується лише у самців, закономірність динаміки при розвитку некротичного процесу не залежить від статі.

## Література

1. Гайдаєв Ю.О. Державні цільові програми покращення здоров'я народу / Ю.О. Гайдаєв, В.М. Корнацький. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – 208 с.
2. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.
3. Корпачев В.В. Калиевые каналы и механизм действия производных сульфонилмочевины / В.В. Корпачев // Український медичний часопис – 2002. – № 3. – С. 16-22.

4. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 152 с.
5. Ткаченко Г. Роль трансаміназних реакцій у процесах енергозабезпечення печінки щурів за введення модуляторів К<sup>+</sup>-АТФ-каналів і стресу / Г. Ткаченко, Н. Кургалюк // Вісник Львівського університету - 2004. - Вип. 38. - С. 178-185.
6. Усинський Р. Вибір дози та шляху введення препарату-модулятора активності калієвих каналів глібенкламіду для дослідження холінергічної регуляції серця в патології / Р. Усинський, О. Євчук // XI ювілейний міжкласовий медичний конгрес студентів і молодих вчених, присвячений 50-річчю заснування ТДМУ : Матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. - С.220.
7. Хара М. Р. Вплив атропіну на метаболізм ацетилхоліну в міокарді різностатевих щурів при дії кардіотоксичної дози адреналіну / М. Р. Хара // Мед. хімія. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 24–27.
8. Хара М. Р. Вплив кастрації на холінергічні реакції серця щурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії / М. Р. Хара // Вісн. наук. досл. – 2004. – № 1. – С. 91–93.
9. Ondicova K. Multilevel interactions between the sympathetic and parasympathetic nervous systems: a mini review / K. Ondicova, B. Mravec // Endocr Regul. – 2010. – V. 44, № 2. – P. 69–75.

## Реферат

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКЦИИ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ МИОКАРДА КРЫС РАЗНОГО ПОЛА ПРИ

НЕКРОТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ НА ФОНЕ БЛОКАДЫ АТФ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ.

Хара М. Р., Усинский Р. С.

Ключевые слова: АТФ-чувствительные К-каналы, глибенкламид, сердце, холинорецепторы, пол.

В опытах на 72-ох половозрелых крысах изучено влияние блокатора АТФ-чувствительных К-каналов глибенкламида на чувствительность холинорецепторов синусового узла при моделировании некротического процесса в миокарде животных разного пола. Для этого проанализирована интенсивность брадикардии, которая возникала при электрической стимуляции блуждающего нерва, интенсивность и длительность брадикардии, которая регистрировалась при внутривенном введении ацетилхолина. Повреждение миокарда вызывали внутримышечным введением адреналина (1 мг/кг). Глибенкламид вводили в брюшную полость (1 мг/кг), эффект препарата наблюдали не раньше, чем через 2 часа. Установлено, что на фоне блокады АТФ-чувствительных калиевых каналов растет интенсивность брадикардии при раздражении n. vagus у самок. У самцов этот эффект проявляется лишь при условиях адреналинового повреждения миокарда. Снижение интенсивности брадикардии, которая возникала в ответ на введение ацетилхолина на фоне глибенкламида, происходило лишь у самцов при отсутствии некротических изменений в сердце. Глибенкламид не влиял на длительность брадикардии, которая возникала при внутривенном введении ацетилхолина.

### Summary

COMPARATIVE ANALYSIS OF MYOCARDIAL CHOLINORECEPTOR REACTION IN RATES OF BOTH SEXES IN MYOCARDIAL NECROSIS AGAINST THE BACKGROUND OF ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNEL BLOCKAGE.

Khara M.R., Usynskiy R.S.

Key words: ATP-sensitive P-channels, glibenclamide, heart, cholinergic receptors, sex differences.

72 sexually matured rats of both sex were used to study the effect produced by Glibenclamide known as ATP-sensitive P-channel blocker on the sensitivity of cholinergic receptor sinus node in modeled necrotic myocardial process. For that we analyzed the intensity of bradycardia, which developed due to electric stimulation n.vagus and intensity and duration of bradycardia which was induced by acetylcholine intramuscular injection. Myocardial damage was provoked by epinephrine intramuscular injection (1mg/kg). Glibenclamide was administered intraperitoneally (1mg/kg), and the effect produced by the drug was registered no earlier than in 2 hours. It was established that intensity of bradycardia induced by n.vagus stimulation under the blockage of ATP-sensitive P-channels became higher in rat females. The same effect was observed in rat males only in adrenalin-induced myocardial necrosis. The decreasing of intensity of acetylcholine-induced bradycardia after Glibenclamide administration was revealed in rat-males only, but not in those with myocardial necrosis. Glibenclamide did not change the duration of bradycardia after intravenous administration of acetylcholine.

УДК: 577.84+612.616.1:591.4

Хара М.Р., Росоловська С.О.

### ВПЛИВ ГОНАДЕКТОМІЇ НА СТАН СИСТЕМ РЕГУЛЯЦІЇ У ТВАРИН РІЗНОЇ СТАТІ

Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»

*У дослідях на статевозрілих самцях (30) та самках (30) білих лабораторних щурів проведено вивчення впливу гонадектомії на показники варіаційної кардіоінтервалометрії з метою встановлення інформативності даного методу для прогнозування розвитку метаболічних порушень в умовах тривалого дефіциту статевих гормонів. Тварин спостерігали через 2, 4, 6 та 8 тижнів після білатеральної гонадектомії. На основі математичного аналізу варіабельності величин 1000 кардіоінтервалів (R-R) на електрокардіограмі та обрахунку основних показників (Мо, АМо, ΔХ), оцінювали активність адренергічної та холінергічної ланок автономної нервової системи у підтриманні вегетативного гомеостазу та регуляції функцій. Встановили, що реакція автономної нервової системи самців і самок на дефіцит гормонотворюючої функції гонад відрізняється за часом та характером пристосувальних змін. Гонадектомія викликає більш ранні зміни та суттєвішу активацію адренергічних механізмів у адаптації організму до патологічних умов у самок порівняно із самцями.*

Ключові слова: кардіоінтервалометрія, вегетативний баланс, стать, гонадектомія.

### Вступ

Відомо, що розвиток будь-якої патології визначається індивідуальною реактивністю організму, механізми якої є генетично обумовленими та еволюційно закріпленими. Серед їхнього розмаїття велику роль у формуванні пристосувально-компенсаторних реакцій відіграє автономна нервова система, активність якої в процесі онтогенезу контролюється статевими гормонами [1]. Попри повноцінне формування обох її ланок – адренергічної та холінергічної – особини жіночої

статі вирізняються більшою резистентністю до гіпоксії та стресу [2, 3]. Так звана “жіноча перевага” стала предметом багатьох досліджень з огляду на результати, які підтверджують причетність статевих гормонів до регуляції функцій органів, що не належать до репродуктивної сфери [4, 5]. Проблема статевих відмінностей у медицині набуває актуальності через тенденцію до збільшення різниці між чоловіками і жінками за тривалістю життя та її якістю в старості, характером захворювань, викликаних дефіцитом ста-



тевих гормонів (віковим чи постопераційним) [6]. Серед методів, які дозволяють об'єктивно оцінити стан регуляторних систем в нормі та патології, достойне місце займає варіаційна кардіоінтервалометрія, яка, завдяки математичному аналізу варіабельності кардіоінтервалів, дозволяє оцінити баланс активності основних регуляторних ланок автономної нервової системи (АНС), прогнозувати зміни функціонального стану органів і тканин [7]. Метою нашого дослідження було встановити інформативність даного методу для прогнозування розвитку метаболічних порушень в умовах тривалого дефіциту статевих гормонів.

### **Матеріал і методи дослідження**

Досліди провели на статевозрілих самцях (30 тварин) та самках (30 тварин) білих лабораторних щурів, яких утримували на звичайному раціоні віварію. Усі експерименти проводили з дотриманням „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених з положеннями “Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986).

Двобічну гонадектомію (ГЕ) здійснювали з використанням кетамінового наркозу (80 мг/кг внутрішньом'язово). Тварин спостерігали через 2-а, 4-и, 6-ть та 8-м тижнів після оперативного втручання. Вегетативний баланс оцінювали методом варіаційної кардіоінтервалометрії [7]. Електрокардіограму реєстрували з допомогою комп'ютерного комплексу «Кардіолаб-СЕ». При цьому проводили аналіз тривалостей 1000 послідовно розташованих кардіоінтервалів R-R з точністю до 0,001 секунди. Оцінювали такі показники:  $\Delta X$  – варіаційний розмах кардіоінтервалів (різниця між найбільшим і найменшим значеннями R-R) (мс); Мо – моду (тривалість інтервалу R-R, який на досліджуваному відрізку електрокардіограми зустрічався найчастіше) (мс); АМо – амплітуду моди (відносна кількість інтервалів R-R, які характеризують моду (%)). На підставі цих значень підраховували індекс напруження ( $IN = AMo / (2 \cdot \Delta X \cdot Mo)$ ), індекс вегетативної рівноваги ( $IBP = AMo / \Delta X$ ), вегетативний показник ритму ( $VPR = 1 / (Mo \cdot \Delta X)$ ), показник адекватності процесів регуляції ( $ПАПР = AMo / Mo$ ), результати виражали в умовних одиницях (ум. од.).

### **Результати та обговорення**

Результати проведених досліджень показали, що зі збільшенням терміну після видалення статевих залоз зміни активності обох регуляторних ланок АНС залежали від статі тварин (табл.). У самців через 2 тижні експерименту величина Мо достовірно зросла на 12 %. Через 4 тижні після видалення залоз цей показник став на 22 % меншим за попередній і був на 10 % меншим за контроль даної групи тварин. Зі збільшенням тривалості спостереження встановлена закономірність зберігалася. Значення Мо у гонадектомованих самців залишалося достовірно меншим за контроль, що через 6 тижнів спостереження становило 10 %, а через 8 тижнів – 8 %. Динамічною виявилася і величина АМо, яка через 2 тижні після видалення гонад достовірно зменшилася на 18 %, через 4 тижні – різко зросла, внаслідок чого абсолютне значення

переважало контроль на 23 %. У подальшому ця тенденція збереглася і через 6 тижнів показник був більшим за контроль на 24 %, а через 8 тижнів – на 33 %. Величина  $\Delta X$  поступово зменшувалася, достовірними зміни були лише через 4 тижні і становили 52 %. Ця тенденція збереглася і на подальших етапах спостереження (6 та 8 тижнів) з різницею відносно контролю, яка становила 43 % на кожному з них.

Динаміка аналізованих показників свідчила про те, що гостра нестача гормонотропічної функції яєчок викликала суттєві зміни функціонування регуляторних систем лише через 4 тижні після видалення гонад. Разом з тим, вже через 2 тижні експерименту спостерігали зменшення активності адренергічних механізмів, про що свідчило зростання Мо, зменшення АМо та ПАПР. Відсутність достовірних змін ІН, ІВР та ВПР свідчило про збереження балансу активності обох ланок регуляції АНС на даному етапі. Через 4 тижні після гонадектомії відбулася суттєва активація адренергічних регуляторних механізмів через нервові та гуморальні канали, про що свідчили зміни АМо і Мо, та обмеження впливу блукаючого нерва, що підтвердилося зменшенням  $\Delta X$ . Все це загалом призвело до значного напруження систем регуляції і підтверджувалося наростанням ІН у 2 рази, що реєстрували через 4, 6 та 8 тижнів експерименту. Про переважання адренергічних механізмів у регуляції функцій серця свідчила величина ІВР. Даний показник через 4, 6 та 8 тижнів після гонадектомії зріс майже у 2 рази. Встановлена закономірність підтверджувалася також змінами ВПР та ПАПР. Достовірне зростання ВПР відбулося лише через 4 тижні після видалення гонад і становило 65 %, ця відмінність зберігалася через 6 та 8 тижнів після гонадектомії. ПАПР через 4 тижні був більший за контроль на 16 %, а через 6 та 8 тижнів – на 36 та 44 % відповідно.

Абсолютні значення та динаміка цих показників у самок показали, що, на відміну від самців, достовірні зміни за всіма показниками виникали вже через 2 тижні після видалення статевих залоз. Величина Мо зросла на 10 %, АМо – на 21 %, що свідчило про зменшення адренергічних регуляторних впливів з боку АНС на діяльність серця. Одночасне збільшення на 91 %  $\Delta X$  відображало суттєве зростання ролі блукаючого нерва в регуляції діяльності серця на даному етапі, чого не спостерігали у самців. Зменшення ІН у 2,5 рази, ІВР у 2,3 рази, ВПР у 2 рази та ПАПР на 32 % свідчило про зміщення вегетативного балансу в бік переважання холінергічних регуляторних впливів та зменшення впливу ЦНС на діяльність серця. Зважаючи на розвиток брадикардії, можна думати про вегетативний дисбаланс, наслідком якого є зменшення серцевого індексу та об'ємного кровотоку в тканинах.

Через 4 тижні спостереження Мо стала на 10 % меншою, через 6 та 8 тижнів – на 11 та 9 % відповідно. АМо через 4, 6 та 8 тижнів переважала контрольне значення на 59, 49 та 57 % відповідно, а значення  $\Delta X$  зменшилося до вихідної величини. Динаміка досліджуваних показників у віддаленому періоді спостереження свідчила про суттєву активацію адренергічної ланки вегетативної регуляції, що підтверджувалося достовірним зростанням ІВР, ВПР, ПАПР, що через 8 тижнів спостереження становило відповідно 82, 28 та 71 %. Збільшення за таких

умов ІН у 2 рази відображало суттєве напруження систем регуляції.

Звертає на себе увагу той факт, що пристосування організму самців і самок до умов гострого дефіциту гормонопродукуючої функції гонад суттєво відрізнялося як за часом розвитку, так і за алгоритмом. Зокрема, у самок зміни виникали на 2 тижні швидше (через 2 тижні після видалення гонад), що свідчило про більшу чутливість регуляторних систем цих тварин до гострого дефіциту статевих гормонів.

Характер коливань показників варіаційної кардіоінтервалометрії демонстрував активну участь як адренергічних, так і холінергічних механізмів у пристосування, на відміну від самців, де домінуючою у формуванні пристосувальних реакцій була адренергічна ланка АНС. Окрім того, динаміка величини ПАПР, яка через 8 тижнів експерименту у самців зросла на 44 %, а в самок – на 71 %, свідчила про те, що гострий дефіцит статевих гормонів викликає суттєвіший стрес у самок, ніж у самців.

Таблиця  
Динаміка показників кардіоінтервалометрії у щурів різної статі після білатеральної гонадектомії

Групи тварин	Термін спостереження				
	Контроль	2 тижні	4 тижні	6 тижнів	8 тижнів
Мо, 10 <sup>-3</sup> с					
Самці	127,7±2,3#	142,8±2,4*#	116,7±1,9*#	116,5±1,0*#	118,3±0,8*#
Самки	143,7±1,5	157,3±1,0 *	130,7±1,3 *	129,5±1,1 *	132,2±1,5 *
АМо, %					
Самці	37,2±1,8	31,5±1,8*#	45,7±1,1*#	46,3±5,2	49,5±3,5*
Самки	32,3±1,6	26,8±0,5*	51,2±3,2*	48,0±3,5*	50,7±3,5*
ΔХ, 10 <sup>-3</sup> с					
Самці	5,0±0,3	4,8±0,3#	3,3±0,2*	3,5±0,3*	3,5 ±0,2*
Самки	4,3±0,2	8,2±0,3*	3,7±0,2	3,7±0,3	3,8±0,3
ІН, абс. чис.					
Самці	29586±2298	23212±1768#	59830±3315*	59990±9963*	61716±7069*
Самки	26258±1963	10541±586*	53721±2973*	52839±6450*	51761±5093*
ІВР, абс. чис.					
Самці	7,51±0,50	6,61±0,47#	13,93±0,82*	14,02±2,36*	14,61±1,67*
Самки	7,54±0,54	3,31±0,18*	14,01±0,65*	13,70±1,70*	13,70±1,40*
ВГР, абс. чис.					
Самці	1,59±0,13	1,48±0,12#	2,62±0,16*	2,54±0,18*	2,46±0,13*
Самки	1,62±0,07	0,78±0,03*	2,12±0,12*	2,18±0,7*	2,07±0,16*
ПАПР, 10 <sup>-2</sup> абс. чис.					
Самці	29,1±1,7#	22,0±1,1*#	39,1±0,9*	39,7±4,3*	41,8±3,0*
Самки	22,5±1,1	17,0±0,4*	39,2±2,6*	37,0±2,8*	38,4±2,8*

Примітка. \* – достовірна відмінність відносно контролю, # – достовірна відмінність між статтями (p<0,05)

## Висновки

1. Варіаційна кардіоінтервалометрія є інформативним методом оцінки систем регуляції, підконтрольних автономній нервовій системі, які відповідають за підтримання гомеостазу в патологічних умовах.

2. Реакція автономної нервової системи самців і самок на дефіцит гормонопродукуючої функції гонад відрізняється за часом та характером пристосувальних змін і свідчить, що гонадектомія у статевозрілих самок викликає суттєвішу, ніж у самців, активацію адренергічних механізмів і розвиток стресу.

## Література

- Зефиров Т.Л. Возрастные особенности реакции сердечного ритма интактных и десимпатизированных крыс на введение атропина / Т.Л. Зефиров, Н.В. Святова // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – Т. 128, № 12. – С. 627-629.
- Матюшин А.И. Защитная роль эстрадиола при экстремальных состояниях / А.И. Матюшин // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1992. – Т. 114, № 11. – С. 497-500.
- Micutkova L. Catecholamine synthesis and expression of enzymes of the catecholamine pathway in the rat heart at rest and during stress / L.Micutkova, R.Kvetnansky, O.Krizanova // Cesk. Fysiol. – 2002. – V. 51, № 3. – P. 108-121.
- Лермонтова Н.Н. Влияние 17 β-эстрадиола и его изомера 17 α-эстрадиола на обучение крыс с хроническим холинэргическим дефицитом в мозге / Н.Н. Лермонтова, В.К. Пъчев, Б.К. Безноско [и др.] // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 129, № 5. – С. 525-527.
- Сергеев П.В. Влияние половых стероидных гормонов на процессы перекисного окисления липидов и антиперекисную систему глутатиона в тканях кожи крыс / П.В. Сергеев, Т.В. Ухина, Н.Л. Шимановский // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – Т. 128, № 12. – С. 663-666.
- Chang W.C. Impact of sex on long-term mortality from acute myocardial infarction as unstable angina [Electronic source] / W.C. Chang, P. Kaul, C.M. Westerhout [et al.] // Arch. Intern Med. – 2003. – V. 163, № 20. – P. 2476-2484.
- Баевский Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвук. и функцион. диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108-127.

## Реферат

ВЛИЯНИЕ ГОНАДЕКТОМИИ НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ У ЖИВОТНЫХ РАЗЛИЧНОГО ПОЛА  
Хара М.Р., Росоловская С.А.

Ключевые слова: кардиоинтервалометрия, вегетативный баланс, пол, гонадектомия.

В опытах на половозрелых самцах (30) и самках (30) белых лабораторных крыс проведено изучение влияния го-

надектомии на показатели вариационной кардиоинтервалометрии с целью установления информативности данного метода для прогнозирования развития метаболических нарушений в условиях длительного дефицита половых гормонов. Животных наблюдали через 2, 4, 6 и 8 недель после билатеральной гонадектомии. На основе математического анализа вариабельности величин 1000 кардиоинтервалов (RR) на электрокардиограмме и обчислений основных показателей ( $M_o$ ,  $AM_o$ ,  $\Delta X$ ) оценивали активность адренергических и холинергических звеньев автономной нервной системы в поддержании вегетативного гомеостаза и регуляции функций. Установили, что реакция автономной нервной системы самцов и самок на дефицит гормонопродуцирующей функции гонад отличается по времени и характеру приспособительных изменений. Гонадектомия вызывает более ранние изменения и существенную активацию адренергических механизмов в адаптации организма к патологическим условиям у самок по сравнению с самцами.

### Summary

#### INFLUENCE OF GONAECTOMY ON SYSTEM STAGE REGULATION IN ANIMALS OF BOTH SEXES

Khara M.R., Rosolovskaya S.O.

Key words: cardiointervalometry, vegetative balance, sex, gonadectomy.

Sexually mature white laboratory rats (30 males and 30 females) were used to study the effect of gonadectomy on the indices of variation cardiointervalometry to determine information value of this method for predicting the development of metabolic disorders under prolonged deficiency of sex hormones. Animals were observed in 2, 4, 6, and 8 weeks after bilateral gonadectomy. Based on the mathematical analysis of value variability of 1000 cardiointervals (RR) on the electrocardiogram and on the calculation the basic parameters ( $M_o$ ,  $AM_o$ ,  $\Delta X$ ), we evaluated the activity of adrenergic and cholinergic links of autonomous nervous system in supporting vegetative homeostasis and function regulations. It was found out the reaction of the vegetative nervous system in males and females on the deficit of gonad hormone-producing function differed by time and nature of adaptive changes. Gonadectomy caused earlier changes and stronger activation of adrenergic mechanisms in adaptation of the organism to pathological conditions in females compared to males.

УДК: 612.172+612.176+612.4

**Чеботар Л.Д.**

### **ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ ЩУРІВ В УМОВАХ ГІПОФУНКЦІЇ ЕПІФІЗУ НА ТЛІ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ**

Миколаївський національний університет імені В.О.Сухомлинського

*Функціональний стан серця щурів в умовах гіпофункції епіфізу на тлі розвитку адреналінової міокардіодистрофії характеризувався зростанням амплітуди зубця R та T, що проявилось в збільшенні ступеня відхилення інтегрального показника функціонального стану серця, і вплинуло на хід електричних процесів у міокарді, але при цьому відмічаються зміни вегетативної регуляції в бік парасимпатичної нервової системи.*

Ключові слова: мелатонін, міокард, епіфіз, ЕКГ, адреналінова міокардіодистрофія, вегетативна регуляція

### Вступ

Важливим напрямом сучасної біології та медицини є дослідження ролі мелатоніну у процесах регуляції функцій та адаптації організмів [5;6]. Це обумовлено його різноманітними властивостями, які реалізуються через рецептори мембран клітин практично всіх органів та тканин і можуть широко використовуватися для корекції патологічних станів. Відомо, що мелатонін є універсальним ендогенним адаптогеном, має антиоксидантні, імуномодельючі властивості, а зниження його продукції при порушенні світлового режиму супроводжується ознаками прискореного старіння та збільшенням ризику розвитку новоутворень [1; 3; 7; 9].

Оскільки захворювання серцево-судинної системи залишаються важливою медичною і соціально-економічною проблемою України і всього світу [2], вивчення дії мелатоніну на серцево-судинну систему відкриває нові можливості у корекції функціонального стану серця.

Загальновідома також роль стресу в розвитку серцево-судинних порушень. Фундаментальним виявом негативної дії стресу на клітинному рівні є посилення процесів вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів (ВРПО). Отже, інтенсивність синтезу мелатоніну, який має сильний антиоксидантний

ефект, може значно змінюватись в умовах різної освітленості, що впливає на функціональний стан серця. З огляду на це, доцільним є вивчення функціонування серця в умовах гіпомелатонінемії, а також в умовах які ускладнюються стрес-реакцією.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконані на 21 статевозрілих білих щурах самцях лінії Wistar масою 220-260 г. Тварин утримували у віварії на стандартному раціоні. Усі втручання та забій тварин проводили з дотриманням принципів „Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей” (Страсбург, 1985) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Гіпофункцію епіфізу (гіпопінеалізм, гіпомелатонінемія) викликали цілодобовим освітленням щурів-самців інтенсивністю 1000-1500 Лк двома лампами з обох боків клітки терміном 10 діб [6]. Окислювальний стрес моделювали внутрішньо-м'язовим одноразовим введенням адреналіну гідрохлориду з розрахунку 0,5 мг/кг, що викликає адреналінову міокардіодистрофію (АМД) [7]. Дослідження проводили через 2 та 24 години після введення адреналіну, що відповідає початку та піку некрозоутворення на 9 добу десятидобового цілодобового освітлення. Функціональний

стан серця оцінювали за зміною біоелектричної активності серця методом електрокардіографії (ЕКГ), яку реєстрували у тварин у другому стандартному відведенні. Ступінь напруги регуляторних механізмів нервової регуляції серця оцінювали за математичним аналізом варіабельності серцевого ритму (BCP) [4]. Для інтегральної оцінки вираженості змін електрофізіологічного стану серця при адреналіновій міокардіодистрофії на основі амплітудного аналізу ЕКГ підраховували сумарний бал згідно із критеріями Мінесотського коду.

### Результати та їхнє обговорення

Амплітудний аналіз ЕКГ по відношенню до норми показав, що до введення адреналіну зубець Р у цій

групі тварин був на 18% вище. Амплітуда зубця Р була також вищою на 27% по відношенню до початкового стану. Що стосується зубця S, як основного показника ішемії серцевого м'яза, то його величина була на 50% нижче за ізоелектричну лінію у порівнянні з нормою. Через 2 години після введення адреналіну істотних змін зубців ЕКГ у цій групі щурів у порівнянні з нормою не відбулося. Навіть зубець S зменшив свою електронегативність. Те ж саме відбулося із зубцями ЕКГ через 24 години після введення адреналіну: трохи зменшилася амплітуда зубця Р, яка складала 86% нормальної величини та зменшилася негативність зубця S (табл. 1).

Таблиця 1

Зміни амплітуди зубців ЕКГ щурів після введення адреналіну через різні інтервали часу терміном першої доби (I тестування) та при повторному тестуванні (II) через 10 діб на тлі гіпомелатоніемії

Етапи досліджу	До введення адреналіну				Через 2 години після введення адреналіну				Через 24 години після введення адреналіну			
	R	P	T	S	R	P	T	S	R	P	T	S
До дії світла	118±8	127±9	118±22	-50±19	127±12	109±7	124±21	-11±13	126±13	86±19 $p_1 < 0,1$	107±26	-9±25
Етапи досліджу	До введення адреналіну				Через 2 години після введення адреналіну				Через 24 години після введення адреналіну			
	R	P	T	S	R	P	T	S	R	P	T	S
10-добова дія світла	106±16	93±21	94±24	-83±15	126±17	76±18	107±20	-71±16 $p_2 < 0,05$	145±9	102±10	133±28	-43±26

\*Примітка: амплітуда зубців надана в % відносно нормативних значень для щурів.

$p_1$  – порівняння амплітуди зубців до дії світла з результатами через 24 години до введення адреналіну,

$p_2$  – порівняння амплітуди зубців до дії світла та з 10-добовими через 2 години після введення адреналіну

Але якщо порівняти величини амплітуди зубців ЕКГ після введення адреналіну з початковими величинами зубців ЕКГ тих же тварин, то зубець S збіль-

шився на 160%, а через 24 години після введення адреналіну амплітуда зубця S складала 712% початкової величини (табл. 2).

Таблиця 2

Функціональний стан серця щурів в умовах гіпомелатоніемії по відношенню до початкового стану (у %)

	Через 2 години після введення адреналіну				Через 24 години після введення адреналіну			
	R	P	T	S	R	P	T	S
До дії світла	107±14	88±17	108±10	260±36	106±13	67±14	73±18	712±143 $p_2 < 0,02$
10-добова дія світла	146±42	90±13	156±49	109±29 $p_1 < 0,01$	151±22 $p_1 < 0,1$	110±14 $p_1 < 0,1$	145±21 $p_1 < 0,05$	82±45 $p_1 < 0,01$

Примітка:  $p_1$  – порівняння амплітуди зубців до дії світла з значеннями цих показників через 10 діб освітлення,

$p_2$  – порівняння амплітуди зубців до дії світла між значеннями через 2 і 24 години після введення адреналіну.

Отже, ця обставина пояснює підвищення показника функціонального стану серця у балах (табл. 3).

Таблиця 3

Інтегральний показник функціонального стану серця щурів в умовах гіпомелатоніемії та тестованих адреналіном (в балах)

Етапи досліджу	До введення адреналіну	Через 2 години після введення адреналіну	Через 24 години після введення адреналіну
До дії світла	0,80±0,44	1,60±0,22	1,80±0,52
10 добова дія світлового стресу	1,40±0,46	1,80±0,32	1,60±0,22

Результати дослідження функціонального стану серця щурів після введення адреналіну на тлі гіпомелатоніемії виявили певні відмінності в ступені відхилення ЕКГ показників, показників варіабельності серцевого ритму у порівнянні з умовами АМД (табл. 3.). Ці зміни виражалися у збільшенні вихідного ступеня відхилення до десятої доби гіпомелатоніемії. Введення адреналіну через 2 та 24 години також призводило до збільшення ступеня відхилення інтегрального показника функціонального стану серця. Однак ці змі-

ни були менш вираженими після введення адреналіну так як сама по собі гіпомелатоніемія викликала суттєві зміни цього параметра.

Таким чином, у певному ступені сполучення гіпомелатоніемії та АМД збільшувала виразність змін (у крайній мірі через 2 години), однак можна припустити, що вплив самої гіпомелатоніемії було більш суттєвим ніж її комбінація з введенням адреналіну (рис. 1).



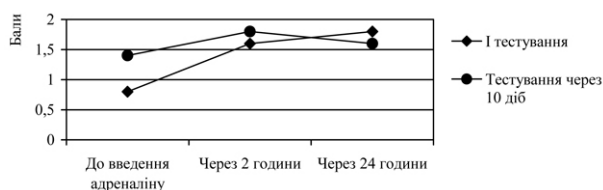


Рис. 1. Порівняльна характеристика інтегрального показника функціонального стану серця щурів на тлі гіпомелатоніемії при введенні адреналіну

Підвищення бального показника функціонального стану серця в умовах АМД на тлі гіпомелатоніемії за результатами амплітудного аналізу візуально підтверджує ЕКГ (рис. 2).

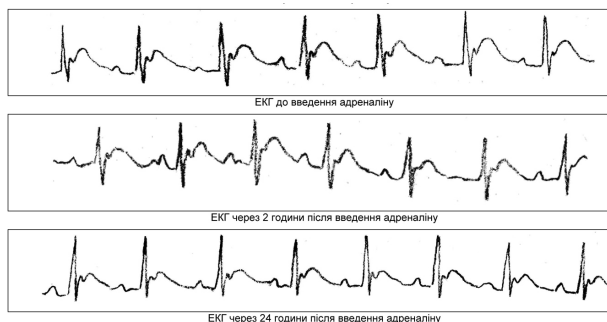


Рис. 2. Електрокардіограма щурів в умовах адреналінової міокардіодистрофії на тлі гіпомелатоніемії. Швидкість запису 100 мм·с<sup>-1</sup>.

За результатами математичного аналізу серцевого ритму у тварин дослідної групи, які знаходилися в умовах гіпомелатоніемії, практично не змінилися середні величини характеристик серцевої діяльності (табл. 4).

Таблиця 4  
Показники математичного аналізу серцевого ритму щурів в умовах гіпомелатоніемії в динаміці розвитку адреналінової міокардіодистрофії

Показники ЕКГ	До введення адреналіну	Через 2 години	Через 1 добу
n	5	5	5
ЧСС	420±19	378±16	397±13
ІН	4781±822	4393±488	3873±690
ПВБ	1334±180	1409±149	1143±167

Порівняльний аналіз показників ВСР в умовах АМД і АМД на тлі гіпомелатоніемії показав відсут-

ність суттєвих змін за виключенням деякого зниження ІН в групі з гіпомелатоніемією (рис. 3).

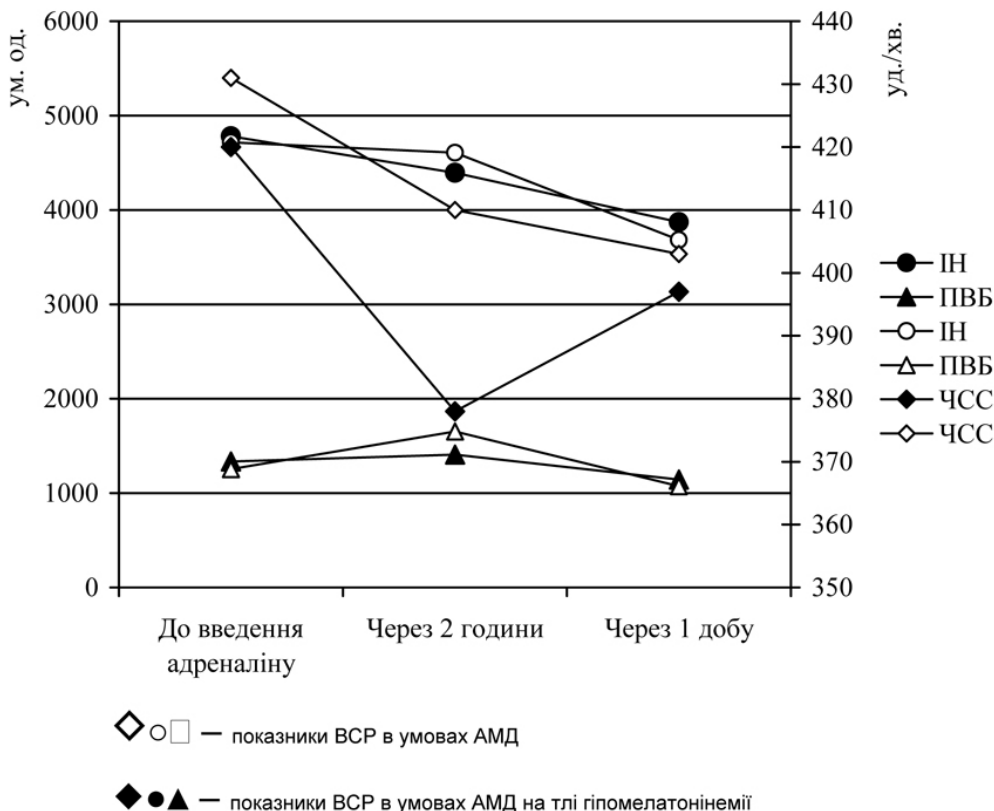


Рис. 3. Порівняльна характеристика варіабельності серцевого ритму в умовах гіпомелатоніемії в динаміці розвитку адреналінової міокардіодистрофії.

Таким чином, адреналінова міокардіодистрофія на тлі гіпомелатоніемії призвела до збільшення сту-

пеню відхилення інтегрального показника функціонального стану серця, відмічаються зміни вегетативної

регуляції в бік парасимпатичної нервової системи (зниження ІН), зростання амплітуди зубця R на 46%, зубця T на 56%, які вплинули на хід електричних процесів у міокарді та призвели до функціональних порушень у роботі серця.

### Подальші дослідження

Доцільність проведення робіт на вказану тему мотивується актуальністю подальшої конкретизації знань щодо механізмів впливу мелатоніну в умовах АМД та обґрунтування способів корекції з урахуванням гістологічних та біохімічних показників. Робота виконана в рамках теми: «Вплив мелатоніну на функції систем організму» (№ держреєстрації 0106U002994).

### Література

1. Анисимов В. Н. Физиологические функции эпифиза / Анисимов В. Н. // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 1997. – Т. 83, № 8. – С. 1–13.
2. Амосова Е. Н. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца: роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / Амосова Е. Н. // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 2. – С. 8–12.

3. Барабой В. А. Антиокислительная и биологическая активность мелатонина / Барабой В. А. // Укр. біохім. журн. – 2000. – Т. 72, № 3. – С. 5–11.
4. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. М. – М.: Наука, 1984. – С. 220.
5. Мелатонин в норме и патологии / [Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиновская Н. К., Анисимов В. Н.]. – М.: ИД Медпрактика, 2004. – 308 с.
6. Пішак В. П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації / Пішак В. П. – Чернівці: Медакадемія, 2003. – 152 с.
7. Сливка Ю. І. Патогенетичне обґрунтування використання повного голодування та шляхи підвищення його ефективності при ураженнях серця: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / Сливка Юрій Іванович; Одеський держ. мед. ун-т. – Одеса, 2004. – 32 с. – Бібліогр.: с. 24–29.
8. Сравнительная оценка эффективности монотерапии козааром и сочетанной терапии козааром и мелатонином больных пожилого возраста с гипертонической болезнью / Заславская Р. М., Комаров Ф. И., Гончаров Л. Ф. [и др.] // Клин. мед. – 1998. – № 12. – С. 49–51.
9. Reiter R. J. Melatonin: clinical relevance / Reiter R. J. // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – V. 17. – № 2. – P. 273–285.

### Реферат

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА КРЫС В УСЛОВИЯХ ГИПОФУНКЦИИ ЭПИФИЗА НА ФОНЕ РАЗВИТИЯ АДРЕНАЛИНОВОЙ МИОКАРДИОСТРОФИИ.

Чеботарь Л.Д.

Ключевые слова: мелатонин, миокард, эпифиз, ЭКГ, адреналиновая миокардиодистрофия, вегетативная регуляция.

Функциональное состояние сердца крыс в условиях гиподисфункции эпифиза на фоне развития адреналиновой миокардиодистрофии характеризовалось увеличением амплитуды зубца R и T, что проявилось в увеличении степени отклонения интегрального показателя функционального состояния сердца и повлияло на ход электрических процессов в сердце, при этом отмечаются изменения вегетативной регуляции деятельности сердца сторону парасимпатической нервной системы.

### Summary

THE FUNCTIONAL STATE OF RAT HEART IN THE CONDITIONS OF HYPOFUNCTION OF EPIPHYSIS ON A BACKGROUND DEVELOPMENT OF MYOCARDIAL ADRENALINE DYSTROPHY.

Chebotar' L.D.

Keywords: melatonin, myocardium, epiphysis, ECG, myocardial adrenaline dystrophy, autonomic regulation

The functional state of heart of rats in the conditions of hypofunction of epiphysis on a background development of adrenalin myocardial dystrophy was characterized the increase of amplitude of indent of R and T, that showed up in the increase of degree of rejection of integral index of the functional state of heart and influenced on motion of electric processes in a heart, changes the vegetative adjusting of operation of heart are here marked side of the nervous system.

УДК 616.72-002.772

*Яковлєва Л.В., Дев'яткін О.Є., Сахарова Т.С.*

## **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ СТВОРЕННЯ ОРИГІНАЛЬНОГО КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ МІСЦЕВОЇ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ СУГЛОБІВ**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*У статті наведені результати фармакологічного вивчення терапевтичної ефективності гелю «Альгозан», який містить комбінацію диклофенаку з екстрактом насіння гіркокаштану, на моделі експериментального ад'ювантного артриту. Показано, що місцеве застосування гелю «Альгозан» справляє виразний пригнічуювальний вплив на розвиток місцевих проявів запальної реакції в ураженій кінцівці тварин. За виразністю антиексудативної дії протягом експерименту альгозан перевищує аналогічну дію препарату порівняння гелю «Диклосан» у 2,2 рази. Динаміка впливу на гематологічні та біохімічні показники гелю «Альгозан» співставляється з такою гелю «Диклосан», позитивно відрізняючись нормалізуючим впливом на показники скипання крові. Більш виразна лікувальна ефективність гелю «Альгозан» обумовлюється потенціюванням фармакологічних ефектів нестероїдного протизапального компоненту диклофенаку та комплексу БАР (біологічно активних речовин) екстракту з насіння гіркокаштану, якому властива протизапальна, ангіопротекторна, мембраностабілізуювальна та антитромботична активність.*

Ключові слова: гель «Альгозан», запальна патологія суглобів, місцева терапія.

### **Вступ**

Однією з актуальних медико-соціальних проблем сучасності вважаються захворювання опорно-рухового апарату, які характеризуються прогресуючим перебігом, високою частотою ураження осіб працездатного віку, зниженням показників якості життя [1-3]. Провідним патогенетичним механізмом даної групи захворювань є запалення, що обумовлює доцільність призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у лікарських схемах лікування суглобової патології [1-5]. Особливої уваги заслуговують НПЗП у лікарських формах для місцевого застосування, зокрема гелі та мазі, які мають певні переваги перед пероральними та ін'єкційними формами, а саме: відносну простоту застосування, можливість поєднання місцевої і резорбтивної дії, меншу кількість побічних ефектів, забезпечення на тривалий час високої концентрації діючих речовин безпосередньо в місці нанесення препарату, можливість поєднання в одному препараті декількох лікарських субстанцій різноспрямованої дії [1, 5-7]. Так, синергістичним є поєднання НПЗП з компонентами, які справляють коригуючий вплив на запальний процес через нормалізацію мікроциркуляторних зрушень завдяки наявності ангіопротекторної дії. Наведене стало обґрунтуванням створення науковцями ТОВ «Лабораторія «Ірис» гелю «Альгозан» – оригінального вітчизняного комплексного препарату для місцевого застосування, що містить у своєму складі диклофенак та екстракт з насіння гіркокаштану. Диклофенак, який і на сьогодні підпадає під вимоги «золотого стандарту» протизапальної терапії серед НПЗП, забезпечує виразну анальгетичну, протизапальну та жарознижувальну дію, а біологічно активні речовини (БАР) екстракту з насіння гіркокаштану потенціюють дію диклофенаку за рахунок протизапального, ангіопротекторного, мембраностабілізуючого та антитромботичного ефектів [8-10].

Метою даного дослідження стало фармакологічне вивчення терапевтичної ефективності гелю «Альгозан» в умовах експериментального ад'ювантного артриту, модель якого

відтворює ураження сполучно-тканинних структур за типом ревматоїдного артриту [11, 12].

### **Матеріали і методи дослідження**

Об'єкт дослідження – оригінальний препарат «Альгозан» у лікарській формі гелю, який містить комбінацію диклофенаку з екстрактом насіння гіркокаштану. Препаратом порівняння обраний гель «Диклосан» виробництва «Лубнифарм» (Україна). Це комбінований препарат, який містить у своєму складі 1% диклофенаку та 1% нікотинової кислоти. Модель ад'ювантного артриту (МАО) відтворювали за методикою, прийнятою у експериментальній фармакології [11,13]. В експерименті використовували білих щурів масою 200-220 г, з яких було сформовано три групи тварин по 12 щурів у кожній: 1-а група – контрольна патологія, 2-а дослідна група – лікування гелем «Альгозан», 3-я дослідна група – лікування гелем «Диклосан». Дослідження результатів лікувальної дії препаратів проводили протягом 22 днів. Активність запального процесу та протизапальну активність препаратів оцінювали за наступними показниками: антиексудативна активність (%) [13], кількість лейкоцитів [14], швидкість осідання еритроцитів [14], час зсідання крові та протромбіновий час [14], кількість сіалових кислот у сироватці крові [14]. Біохімічні та гематологічні дослідження проводили в динаміці 2 рази: на 12-й день (момент генералізованого артриту) і в кінці досліджу.

### **Результати та їх обговорення**

На тлі субплантарного введення ад'юванта Фрейнда у щурів усіх дослідних груп спостерігали прояви місцевої запальної реакції: швидкий розвиток гіперемії і набряк ураженої кінцівки (рис.1). В групі контрольної патології набряк ураженої кінцівки досягав максимуму на 3-й день експерименту, на 4-12-й дні після введення ад'юванта відзначалось поступове зменшення симптомів гострого запалення, а на 13-21-й дні – незначне повторне підсилення ознак запалення. У більшості тварин контрольної групи з 13-го по 21-й дні дослідження з'являлись ознаки генералізованого артри-

ту, що віддзеркалювалось ураженням парної лапи і збільшенням периметру хвоста.

У тварин, які отримували лікування, динаміка розвитку запальної реакції носила характер, аналогічний такому у тварин групи контрольної патології у терміни з 3-ого до 16-го днів спостережен-

ня, хоча ознаки запалення були менш виразними. З 17-го по 21-й днів лікування в ураженій кінцівці щурів дослідних груп, на відміну від щурів контрольної групи, відзначали суттєве статистично значуще гальмування запальної реакції (див.рис. 1).

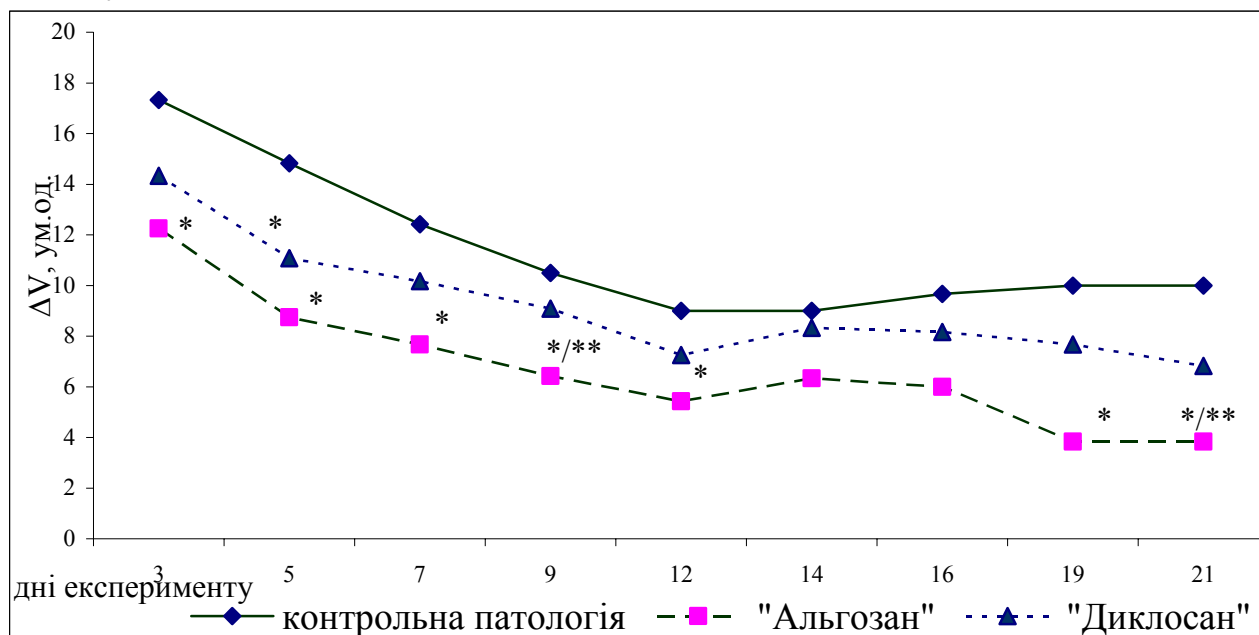


Рис. 1. Динаміка ексудативної реакції на моделі ад'ювантного артриту у щурів в ушкодженій кінцівці

Примітки: 1\* – відхилення достовірне щодо контрольної патології,  $p < 0,05$ ;

2\*\* – відхилення достовірне щодо препарату порівняння,  $p < 0,05$ ;

3  $\Delta V$ , у. о. – величина набряку в умовних одиницях.

Антиексудативна активність гелю „Альгозан” при лікуванні ушкодженої кінцівки протягом всього експерименту варіювала в межах 29,3-61,7% та перевищила активність препарату порівняння – гелю „Диклосан”, (діапазон значень протягом експерименту знаходився у межах 9,2-31,7%). В середньому протизапальна активність гелю „Альгозан” становила 42,05%, що має вірогідну розбіжність зі значенням середньої активності гелю „Диклосан” (19,08%).

Розвиток набряку ураженої кінцівки супроводжувався відповідними змінами гематологічних і біохімічних показників, які засвідчували інтенсивність місцевої запальної реакції та перехід запалення в хронічну форму. Згідно з отриманими результатами в групі контрольної патології перебіг МАА на 12-й день експерименту супроводжувався розвитком системного запалення, про що свідчило вірогідне збільшення кількості лейкоцитів, підвищення швидкості осідання

В умовах експериментального артриту місцеве застосування гелю „Альгозан”, як і препарату порівняння гелю „Диклосан”, суттєво не позначилось на гематологічній і біохімічній картині запалення. На 12-й день експерименту показники зсідання крові та деякі гематологічні показники в групах тварин, яких лікували, не відрізнялись від показників контрольної патології, оскільки за рівнем лейкоцитів і ШОЕ пере-

еритроцитів (ШОЕ), зниження часу скипання крові і зниження протромбінового часу щодо показників інтактного контролю. На 21-й день дослідження у щурів групи контрольної патології відбулося спонтанне зменшення інтенсивності патологічного процесу, про що свідчило зниження кількості лейкоцитів до рівня інтактного контролю. В динаміці виучуваних показників групи контрольної патології на цей термін дослідження спостерігали тенденцію до зниження рівня ШОЕ та підвищення часу скипання крові. Показник протромбінового часу у групі контрольної патології залишився на рівні попереднього терміну дослідження та був достовірно нижчим за рівень у групі інтактного контролю (табл. 1). Запально-деструктивний характер модельної патології суглобів підтверджувався вірогідно високим (порівняно з інтактним контролем) рівнем сіалових кислот – продуктів деградації сполучної тканини (див.табл. 1). вищували (вірогідно під впливом гелю „Альгозан”) рівень інтактного контролю, а за часом зсідання крові і протромбіновим часом були вірогідно нижчими за показники інтактного контролю (див.табл. 1). У цей же термін дослідження концентрація сіалових кислот у сироватці крові також вірогідно перевищувала рівень інтактного контролю,



Таблиця 1  
Вплив гелю «Альгозан» та гелю «Диклосан» на деякі  
гематологічні показники і вміст сіалових кислот на моделі ад'ювантного артриту у щурів

Показник		Умови експерименту (n=5)			
		Інтактний контроль	Контрольна патологія	Гель «Альгозан»	Гель «Диклосан»
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	12 день експерименту	9,83±0,87	13,25±1,25*	13,33±0,26*	12,92±0,57
	21 день експерименту		8,25±0,75	9,54±0,53	6,54±0,92
ШОЕ, мм/год	12 день експерименту	3,43±0,48	8,17±0,87*	6,17±0,98*	5,83±0,70
	21 день експерименту		6,33±0,95	6,33±2,01	5,50±1,26
Протромбіновий час, сек.	12 день експерименту	22,43±3,45	14,00±1,98*	13,13±2,14*	14,45±2,55*
	21 день експерименту		14,83 ± 0,95*	14,50 ± 0,99*	15,00 ± 0,97*
Час скипання крові, сек.	12 день експерименту	102,00±6,74	83,33±9,92*	77,67±6,32*	78,67±4,65*
	21 день експерименту		95,50±6,10	105,83±5,68	94,50±5,74
Сіалові кислоти, ммоль/л	12 день експерименту	1,18±0,12	4,11±0,15*	3,09±0,20*	4,26±0,62*
	21 день експерименту		4,01±0,30*	2,33±0,30**	2,88±0,11**

Примітки: 1.\* - відхилення показника достовірне щодо інтактного контролю,  $p < 0,05$ ;

3. n – кількість тварин у групі.

На 21-й день лікування значення гематологічних показників під впливом досліджуваних препаратів також практично не відрізнялись від значень показників контрольної патології на цей термін дослідження, за виключенням часу зсідання крові, рівень якого підвищився під впливом гелю «Альгозан» до рівня інтактного контролю. Нормалізація показника часу зсідання крові після лікування гелем «Альгозан» свідчить про позитивну дію препарату на реологічні властивості крові, що можна пояснити прямим антикоагулянтним впливом БАР екстракту з насіння гіркокаштану, який є одним із діючих компонентів гелю. Між тим, на 22-й день дослідження на тлі місцевого застосування препаратів відзначалось суттєве зменшення вмісту продуктів деструкції сполучної тканини, яке мало вірогідний характер порівняно з контрольною патологією і знаходилось у прямій симбатній залежності від динаміки місцевої запальної реакції.

Нединамічний характер змін гематологічних показників на тлі застосування гелевих форм препаратів свідчить про те, що в умовах системної патології, якою вважається ревматоїдний артрит (у експерименті – МАМ), місцевого лікування недостатньо для нівелювання системних ознак запалення. Оскільки ревматоїдний артрит є генералізованим колагенозом, його фармакотерапія повинна бути комплексною і спрямованою не лише на пригнічення місцевого запалення, а й на пригнічення імунного компоненту патологічного процесу [2-4, 12].

Таким чином, застосування гелю «Альгозан» справляє виразний лікувальний вплив на місцеві ознаки запальної реакції, зменшує інтенсивність дистрофічного процесу у сполучній тканині запаленого суглоба, що наочно підкреслює локальний характер дії препарату.

### Висновки

1. В умовах експериментального артриту

місцеве застосування гелю «Альгозан» справляє виразну дію на місцеві прояви запальної реакції в ураженій кінцівці тварин. Антиексудативна активність гелю «Альгозан» перевищує аналогічну активність препарату порівняння гелю «Диклосан» протягом експерименту в 2,2 разу.

2. Динаміка впливу гелю «Альгозан» на гематологічні та біохімічні показники не відрізняється від такої гелю «Диклосан». Перевагою оригінального препарату є нормалізуючий вплив на показник скипання крові, що обумовлений особливостями складу його діючих речовин.

3. Більш виразна лікувальна ефективність гелю «Альгозан» порівняно з препаратом порівняння обумовлюється потенціюванням фармакологічних ефектів нестероїдного протизапального компоненту диклофенаку та комплексу БАР екстракту з насіння гіркокаштану, якому властиві протизапальна, ангіопротекторна, мембраностабілізуювальна та анти-тромботична активність [8-10].

4. Отримані результати експериментально обґрунтовують доцільність подальшого клінічного вивчення та впровадження гелю «Альгозан» у практичну медицину як засобу для місцевого лікування захворювань опірно-рухового апарату.

### Література

1. Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / [Н.А.Корж, А.Н.Хвисько, Н.В.Дедух и др.]; Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. – Харьков : Золотые страницы, 2007. – 424 с.
2. Brandt K. D. Osteoarthritis, second edition. / K. D. Brandt, M. Doherty, L.S. Lohmander // Oxford university press. – 2003. – № 1-7. – P.74-99.
3. O'Dell. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? / O'Dell // Arthritis Rheum. – 2002. – V.46. – P. 283-285.
4. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы / Е.Л. Насонов // РМЖ. – 2002. – №10. – С. 206–212.

5. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М. : РИА «Новая волна»: изд-ль Умеренков, 2008. – 1206 с.
6. Чичасова Н. В. Локальная терапия хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата / Н. В. Чичасова // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 7–8. – С. 286–288.
7. Руженкова И. В. Основы фитотерапии / И. В. Руженкова. – М. : Изд-во «Феникс», 2005. – 188 с.
8. Куцик Р. В. Каштан конский / Р. В. Куцик, Б. М. Зузук, В. В. Дьячок // Провизор. – 2002. – № 4. – С. 28–33.
9. Середа П. І. Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина і фітозасоби / П. І. Середа, Н. П. Максютіна, Л. Л. Давтян. – Вінниця : Нова книга, 2006. – С. 252–259.
10. Саратиков А. С. Адьювантная болезнь / А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, Т. П. Прищеп. – Томск : Изд-во Том. Ун-та, 1983. – 103 с.
11. Шуба Н. М. Ранний ревматоидный артрит: клініко-патологічні аспекти / Н. М. Шуба // Мистецтво лікування. – 2004. – № 3. – С. 12–15.
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О. В. Стефанова. – К. : «Авіцена», 2001. – 528 с.
13. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / [В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая и др.] ; Под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – С. 122, 179–180.

### Реферат

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ СОЗДАНИЯ ОРИГИНАЛЬНОГО КОМБИНИРОВАННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ СУСТАВОВ.

Яковлева Л. В., Девяткин А. Е., Сахарова Т. С.

Ключевые слова: гель «Альгозан», воспалительная патология суставов, местная терапия.

В статье приведены результаты фармакологического изучения терапевтической эффективности геля «Альгозан», содержащего комбинацию диклофенака с экстрактом семян горькокаштана на модели экспериментального адьювантного артрита. Показано, что местное применение геля «Альгозан» оказывает выраженное угнетающее влияние на развитие местных проявлений воспалительной реакции в пораженной конечности животных. По выраженности антиэкссудативного действия в течение эксперимента «Альгозан» превосходит аналогичное действие препарата сравнения геля «Диклосан» в 2,2 раза. Динамика влияния на гематологические и биохимические показатели геля «Альгозан» сопоставима с таковой геля «Диклосан», положительно отличаясь нормализующим влиянием на показатель свертывания крови. Более выраженная лечебная эффективность геля «Альгозан» обуславливается потенцированием фармакологических эффектов нестероидного противовоспалительного компонента диклофенака и комплекса БАВ (биологических активных веществ) экстракта из семян горькокаштана, которому свойственна противовоспалительная, ангиопротекторная, мембраностабилизирующая и антитромботическая активность.

### Summary

#### EXPERIMENTAL GROUNDS FOR DEVELOPMENT OF ORIGINAL COMBINED MEDICINE FOR LOCAL THERAPY OF GENERAL PATHOLOGY OF JOINTS

Yakovleva L. V., Devyatkin A. Ye., Sakharova T. S.

Key words: gel "Algosan", inflammatory joint pathology, local therapy.

This article presents the results of pharmacological study of therapeutic effect produced by "Algosan" gel containing the combination of diclofenac and extract of chestnut seeds on the model of adjuvant arthritis. It was shown the topical application of the gel produced intense inhibitory effect on the development of local manifestations of inflammatory reaction in the affected limb of animals. As to the intensity of anti-exudative effect during the experiment this gel ranked over the effect produced by "Diclosan" (a control drug) in 2.2 times. The dynamics of effects on hematological and biochemical indices produced by the gel "Aldoson" might be correlated with that of "Diclosan". It was also positively differed by normalizing influence on the indices of blood coagulation. More pronounced therapeutic effectiveness of this gel is determined by stimulating of pharmacological effects produced by non-steroid anti-inflammatory component of diclofenac and complex of bioactive substances possessing anti-inflammatory, angioprotective, membranostabilizing and anti-thrombotic activity.

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

УДК 616.89-008.442-06:616.89-008.485-055.1]:615.851

Андрух П. Г., Орос М. М.

### ЕМОЦІЙНІ ТА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНО-МНЕСТИЧНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ ІЗ ЧИННИКОМ ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПСИХОАКТИВНИХ РЕЧОВИН

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Хустська районна поліклініка, м. Хуст

*У статті здійснено аналіз сучасних даних щодо патоперсонологічних, особистісних ознак хворих на епілепсію із чинником залежності від психоактивних речовин. Представлено сучасні стратегії лікування пацієнтів в залежності від проявів психопатологічного ранжування. Основні дослідницькі результати визначення емоційних та інтелектуально-мнестичних розладів у профільних хворих враховано для необхідності раннього адекватного протиепілептичного лікування, формування ресоціалізаційних впливів на вищевказаний контингент.*

**Ключові слова:** епілепсія, залежність, психоактивні речовини, емоційні порушення, інтелектуально-мнестичні розлади, протиепілептичне лікування.

*Робота є фрагментом НДР кафедри психотерапії Харківської медичної академії післядипломної освіти «Непсихотичні психічні розлади у хворих на серцево-судинні і судинно-мозкові захворювання», № держреєстрації 0109U002826.*

Відомо, що клінічними проявами епілепсії є не тільки судомні напади або їх еквіваленти, але також й інші різноманітні психічні розлади, виразність яких звичайно посилюється одночасно із прогресуванням хвороби. Одним із таких, що утруднює соціальне функціонування та знижує рівень життя, є наростаючі зміни особистості. У більшості хворих (75 – 80% хворих) великі судомні приступи вдається контролювати за допомогою медикаментозних препаратів, але у певної частини хворих протисудомна терапія не є ефективною. Саме у таких хворих частіше виникають різноманітні психічні розлади [1, 9]. Розвиток захворювання в значній кількості випадків призводить до поступової зміни особистості з характерними патоперсонологічними ознаками та своєрідного зниження інтелекту [2]. Ця ситуація доволі часто обтяжується формуванням залежності від психоактивних речовин (ПАВ).

Часто найскладнішими у терапевтичному плані за епілепсії є не судомні напади, а асоційовані психопатологічні та патоперсонологічні прояви хвороби. Більшість хворих на епілепсію за умов адекватної курації мають можливість зберегти нормальний рівень інтелекту та звичайну поведінку. Але в той же час вірогідно доведено, що за цього захворювання частіше трапляються розумові та поведінкові розлади, а також соціальні та психологічні проблеми, які інколи, власне, й призводять до інвалідизації [3, 6, 7].

Сучасні літературні дані вказують на зростання

кількості випадків психопатологічних та патоперсонологічних розладів у хворих на епілепсію [8]. Це різноманітні психотичні розлади, агресивність, афективні захворювання, зміни поведінки та особистості, затримка інтелектуального розвитку, сексуальна дисфункція та ін. [2]. Отже стан емоційної та інтелектуально-мнестичної сфер хворого є важливим для подальшого вибору тактики лікування [4, 5]. Саме тому в арсеналі препаратів, що їх використовують для лікування хворих на епілепсію, є психотропні та ноотропні препарати.

Мета дослідження – виявити наявність емоційних та інтелектуально-мнестичних розладів у хворих на епілепсію.

Об'єкт дослідження – 63 хворих на епілепсію віком від 19 – 56 років (середній вік – 29,9 років), знаходяться на диспансерному обліку в Хустській центральній поліклініці. 39 з них перебували на диспансерному обліку в психіатра у зв'язку із різноманітними психопатологічними розладами. Статевий склад обстежених – 38 чоловіків та 25 жінок. Стаж захворювання в усіх обстежених складав більше десяти років.

#### Методи та методики дослідження

Задля визначення порушень на емоційному та інтелектуальному рівнях у дослідженні було використано такі методики:

– шкала MMSE;

- тест Люшера;
- опитувальник Айзенка (рівень IQ).

### Отримані результати

Основними клінічними проявами у хворих на епілепсію, що взяли участь в обстеженні, були прості та складні парціальні напади, парціальні напади із вторинною генералізацією, тоніко-клонічні, атонічні напади та абсанси. Частота епілептичних нападів коливалася від 5 – 10 на рік до 20 – 50 на добу.

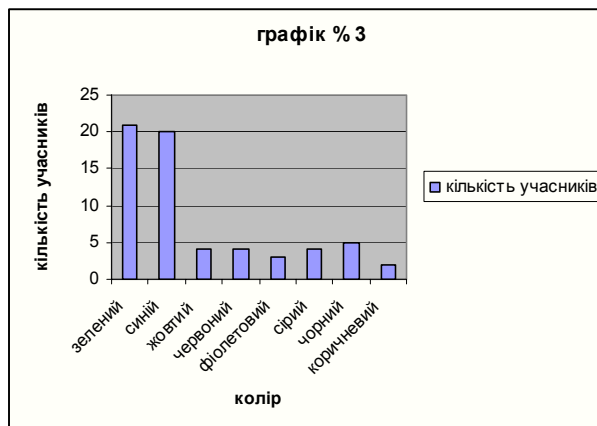
Раніше існувало положення, що у хворих на епілепсію спостерігається облігатне та значне зниження інтелекту. Зараз доведено, що лише у невеликої кількості хворих має місце гальмування розумового розвитку. Розумові зміни, що включають зниження інтелекту, пам'яті та втрату мовних навичок, частіше пов'язані з органічним ураженням головного мозку, його патологічною електричною активністю та побічною дією протиепілептичних медикаментів, особливо в умовах зловживання та формування залежності від ПАВ. До помірного зниження розумової діяльності можуть призводити як генералізовані, так і парціальні напади. Інколи це можна виявити лише після детального тестування хворих. У деяких пацієнтів епілептичні напади можуть спричинювати тривале зниження інтелекту, особливо складні парціальні та генералізовані тоніко-клонічні. Для вивчення цього питання нами й було проведено тестування по шкалі MMSE та IQ.

Хворим, у яких судомні напади виникають рідко (до 2 – 4 на місяць), а зміни біоелектричної активності мозку є незначними, призначають медикаментозне протисудомне лікування. Воно включає введення медикаментів, дія яких спрямована на нормалізацію електричної активності мозку, поліпшення метаболічних процесів, активізацію мозкового кровообігу; але антиконвульсанти мають також цілу низку побічних ефектів, одним з яких є порушення інтелектуальної та емоційної сфер. У пацієнтів, що проходять довготривале лікування антиконвульсантами, спостерігаються емоційні розлади, а також послаблення зорової та мовної (особливо довготривалої) пам'яті.

Клінічна практика доводить, що особливу увагу при лікуванні хворих на епілепсію антиконвульсантами треба звертати на їх емоційний стан. Результати досліджень свідчать, що епілепсія асоціюється з депресією, збудженням, психозами, поведінковими змінами; часто досить важко буває визначити головний фактор, що призводить до зазначених явищ. Це може бути органічне ураження головного мозку, власне патогенез епілептичної хвороби, психосоціальні фактори, протиепілептичні препарати.

Для вивчення емоційного стану хворого використовували ключовий тест Люшера, враховуючи його простоту та ефективність. Отримані результати наведено на діаграмі 1.

Діаграма 1  
Аналіз вибору кольору хворими на епілепсію як критерію емоційного стану пацієнта згідно тесту Люшера



Результати дослідження наочно продемонстрували, що більшість хворих на епілепсію мають стан вираженого внутрішнього напруження, певні негативні переживання, схильності до депресії, асоціальних форм поведінки та формування залежності від ПАВ. Майже кожен 10 хворий має схильність до агресії та можливого суїциду.

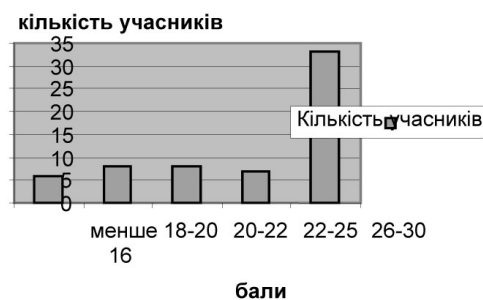
Часто у хворих на епілепсію виникають емоційні розлади, які в більшості випадків проявляються збудженням або депресивним станом. Депресивний стан може передувати епілептичному нападу або з'являтися під час та після нього, і нерідко триває години або й дні. Багато соматичних, психологічних, соціальних складнощів можуть призводити до депресії, – зокрема страх перед нападом, соціальна дезадаптація, багаторічна тривалість хвороби, низька ефективність лікування, звуження життєвих перспектив. Невипадково частота самогубств серед хворих на епілепсію в 4 – 5 разів більша, ніж серед загальної популяції.

Тому лікування цих контингентів хворих повинно передбачати призначення не тільки протиепілептичних препаратів, але й антидепресантів, а також облігатне проведення психотерапії.

Результати тестування по шкалі MMSE наведено на діаграмі 2.

Діаграма 2  
Аналіз результатів тестування по шкалі MMSE у хворих на епілепсію

### Аналіз результатів тестування по шкалі MMSE у хворих на епілепсію



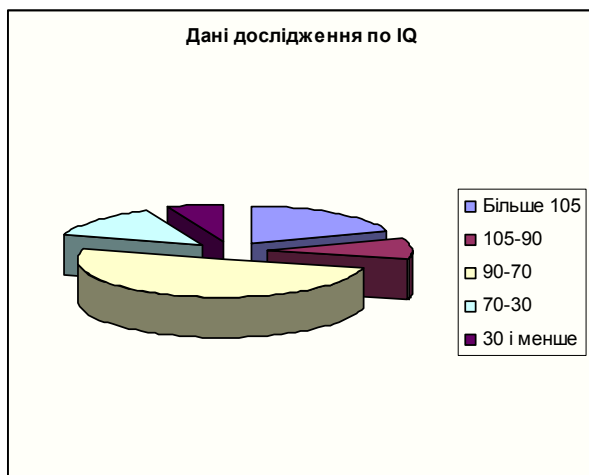


Виходячи з результатів дослідження, майже більше половини досліджуваних взагалі не мали клінічно значущих змін особистості, – за шкалою MMSE вони набирали від 6 до 30 балів, але кожен шостий із обстежуваної групи мав виражене порушення пам'яті. Слід зазначити, що порушення пам'яті знижує комплайнс хворих, що в свою чергу впливає на подальше прогресування епілептичної хвороби.

Часто порушення пам'яті прямо корелює із зниженням інтелекту у хворих на епілепсію. Стан інтелекту хворих вивчали за допомогою загальноприйнятого тесту рівня інтелекту Айзенка (IQ). За результатами анкетування виявилось, що майже кожен п'ятий обстежуваний мав IQ більше 105 балів, 20 % обстежуваних мали IQ менше 70 балів і декілька мали IQ менше 30.

Результати обстеження наведено на діаграмі 3.

**Діаграма 3**  
*Дані дослідження за тестом рівня інтелекту Айзенка у хворих на епілепсію*



Важливо відмітити, що пацієнти, які мали рівень IQ більше 105 балів, по шкалі MMSE набирали більше 25 балів, а хворі, які за шкалою MMSE відповідали менше 20 балам, згідно тесту Айзенка мали не більше 70 балів.

Отже, цілком очевидно, що хворі на епілепсію мають більший ризик щодо розвитку у них психічних порушень та деменції [10]. Психічні порушення можуть виникати як до епілептичних нападів, так і після них. Тому в комплексне лікування даної групи хворих необхідно включати як антиконвульсанти, так і ноотропи та нормолептики.

### **Висновок**

За результатами дослідження встановлено, що 20% хворих мають такий рівень порушення пам'яті та мислення, який заважає адекватно адаптуватися в суспільстві та жити самостійно, а 10% хворих у зв'язку із низьким рівнем інтелекту потребують щоденного

догляду. Цікавим є факт, що майже 19% хворих на епілепсію із досліджуваної групи виявили досить високі інтелектуальні здібності. Напруженість та схильність до афективних розладів було встановлено у 65%, а схильність до агресії та суїциду – в 16% хворих.

Необхідно врахувати, що 53% досліджуваних продемонстрували нормальні показники IQ (більше 105 балів), та майже стільки ж пацієнтів відповідають рівню більше 25 балів за шкалою MMSE. Отже, головним завданням лікаря щодо цієї групи хворих є підбір адекватної протиепілептичної терапії та проведення конгнітивно-біхевіоральної психотерапії задля їх повноцінної соціалізації.

Враховуючи наведені вище дані, можна стверджувати про необхідність раннього адекватного протиепілептичного лікування для призупинки процесу епілептогенезу і відповідно зупинки деградації особистості. Також при лікуванні хворих на епілепсію необхідно враховувати емоційний стан та корегувати його у зв'язку з тим, що в них досить часто проявляються депресивні розлади. Задля корекції депресивних проявів частіше всього використовують антидепресанти із групи СИЗС, що не впливають на епілептичну активність.

### **Література**

1. Лапоногов О. А. Стереотаксический метод трансплантации эмбриональной нервной ткани в лечении эпилепсии у детей / О. А. Лапоногов, В. И. Цымбалюк, В. Г. Антоненко, К. Р. Костюк // Второй съезд нейрохирургов Российской Федерации (16 – 19 июня 1998 г., Нижний Новгород) : Материалы съезда. – СПб., 1998. – С. 208.
2. Лапоногов О. О. Корекція психічних розладів у дітей, хворих на епілепсію, після стереотаксичних операцій / О. О. Лапоногов, В. Г. Антоненко, К. Р. Костюк, М. Г. Матюк [та ін.] // III Міжнародна конф. Української протиепілептичної ліги (27 – 29 травня 1999 р., К.) : Матеріали конференції. – К., 1999. – С. 43.
3. Лапоногов О. А. Стереотаксическая хирургия в лечении больных эпилепсией / О. А. Лапоногов. – Бюл. УАН. – Вып. 3. – 2002. – С. 12–13.
4. Панасюк А. Ю. Адаптированный вариант методики Д. Векслера / А. Ю. Панасюк. – М. : Минздрав СССР, 1993. – 89 с.
5. Полищук И. А. Атлас для экспериментального исследования отклонений в психической деятельности человека / И. А. Полищук, А. Е. Видренко. – К. : Здоров'я, 2004. – 90 с.
6. Шрамка М. Эпилепсия и её хирургическое лечение / М. Шрамка, С. А. Ченкели. – Братислава : Веда, 1993. – 290 с.
7. Яцук С. Л. Стереотаксическая амингдалэктомия в лечении детей, больных эпилепсией / С. Л. Яцук // Вопросы нейрохирургии. – 2005. – № 3. – С. 27–29.
8. Bladin P. F. Psychosocial aspects of epilepsy and of epilepsy surgery / P. F. Bladin // J. Clin. Exp. Neurol. – 1992. – V. 29. – P. 49–61.
9. Devinsky O. Seizure Disorders Clinical Symposia / O. Devinsky. – 1994. – V. 46, № 1. – 34 p.
10. Polkey C. E. Selection Criteria for Epilepsy Surgery : Psychometric Evolution / C. E. Polkey // In : Neurosurgical Aspects of Epilepsy. Ed. J. D. Picard, G. Marina, C. E. Polkey, T. Trojanowsky. Springer-Verlag. – Wien, N.Y., Acta Neurochirurgica. – 1989. – Suppl. 50. – P. 72–76.

### **Реферат**

**ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНО-МНЕСТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ С ФАКТОРОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

Андрух П. Г., Орос М. М.

Ключевые слова: эпилепсия, зависимость, психоактивные вещества, эмоциональные нарушения, интеллектуально-мнестические расстройства, противозепилептическое лечение.

В статье осуществлен анализ современных данных о патофизиологических, личностных признаках больных

эпилепсией с фактором зависимости от психоактивных веществ. Представлены современные стратегии лечения пациентов в зависимости от проявлений психопатологического ранжирования. Основные исследовательские результаты определения эмоциональных и интеллектуально-мнестических расстройств у профильных больных учтены для необходимости раннего адекватного противосудорожного лечения, формирования ресоциализационных воздействий на вышеуказанном контингенте.

### Summary

EMOTIONAL, MENTAL AND MNESTIC DISTURBANCES IN EPILEPTIC PATIENTS WITH PSYCHOACTIVE SUBSTANCE DEPENDENCE

Andrukh P. G., Orosz M. M.

Key words: epilepsy, addiction, psychoactive drugs, emotional disturbances, mental disorders, anti-epileptic medication.

This article presents the analysis of the latest data on pathological personal signs of epileptic patients with psychoactive substance dependence. Much attention is paid to the latest strategies in therapy for the patients depending on the manifestations of psychopathological ranking. The principle achievements for detection of emotional, mental and mneptic disturbances in the patients were considered for earlier adequate antiepileptic treatment and for the formation of resocialized impacts on the above-mentioned contingent.

УДК 6.16.24 – 002 : 612.11

Бойко Д.М., Бойко М.Г.

### ДИНАМІКА КЛІНІЧНОГО СТАНУ ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ ЛЕГЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ АКТИВНОСТІ ПАТОЛОГІЇ У СПІВСТАВЛЕННІ З РІВНЕМ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Питання діагностики та прогнозування перебігу саркоїдозу потребують прискільки уваги. В даній роботі було приділено увагу аналізу рівнів про- та протизапальних цитокінів у співставленні з клінічними даними хворих на саркоїдоз під час загострення та ремісії з метою віднайти значимі кореляційні зв'язки та виділити пріоритетні напрямки подальших досліджень. Загострення саркоїдозу легень незначно впливає на швидкісні та об'ємні показники функції зовнішнього дихання і призводить до вірогідного ( $p < 0,05$ ) зростання рівня задишки за шкалою MRC порівняно з контрольною групою та пацієнтами з саркоїдозом легень в ремісії. Під час загострення саркоїдозу легень існує значимий зв'язок між реєстрацією характерних для саркоїдозу змін в паренхімі легень та зростанням рівня прозапальних цитокінів (IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ ) наряду зі зниженням цитокінів з проти-запальними властивостями – IL-4, IL-10. Зниження активності патологічного процесу до рівня, який можна було б вважати ремісією, характеризується зв'язком між зворотною регресією рентгенологічної симптоматики в легенях (за даними спіральної комп'ютерної томографії) та зростанням рівня IL-4 та IL-10 і високо вірогідним ( $p < 0,001$ ) зниженням вмісту IL-1 та TNF- $\alpha$  у сироватці крові обстежених хворих на саркоїдоз.*

**Ключові слова:** цитокіни, саркоїдоз, загострення, ремісія.

*Дослідження виконане в рамках науково-дослідних тем: «Клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу захворювань респіраторної системи (туберкульозу, саркоїдозу, дисемінованих процесів та ХНЗЛ) на різних етапах лікування, реабілітації та профілактики», номер держреєстрації 0110U008151; "Вивчити стан та взаємодію різних популяцій імуннокомпетентних клітин у реалізації системних та місцевих імунних реакцій у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень", номер держреєстрації А.09.01.*

Проблема дисемінованих захворювань легень стає все актуальнішою. Останнім часом вивченню процесів, які проходять в організмі людини під час перебігу тієї чи іншої хвороби легень з числа інтерстиціальних захворювань органів дихання, приділяється все більше уваги. Найрозповсюдженішим та відповідно вивченим захворюванням з цієї групи є саркоїдоз. На Всесвітньому конгресі в Кіото у 1991 році визначення саркоїдозу читається наступним чином: "... саркоїдоз є поліорганичним захворюванням невідомої етіології. На нього зазвичай страждають люди молодого та середнього віку і супроводжується двостороннім збільшенням прикореневих лімфатичних вузлів, легеневою інфільтрацією, очними та шкірними проявами. Можливе ураження інших органів і систем. Діагноз

встановлюється за наявності характерних клінічних даних та підкріплюється гістологічно – наявністю епітеліоідно-клітинних гранульом. Варто виключити інші відомі захворювання, яким притаманне утворення гранульом та місцеві саркоїдні реакції. Часто спостерігаються зміни системи імунітету, що на шкірі проявляється як реакція гіперчутливості сповільненого типу, збільшується CD4/CD8 коефіцієнт в місці ушкодження. Зростає рівень циркулюючих імунних комплексів наряду з ознаками В-клітинної гіперреактивності [8, 9, 10].

Варто зауважити, що початковим етапом, який з плином часу призводить до ушкодження легеневої тканини, є скупчення запальних та імунних клітин в альвеолярних структурах (рис. 1).

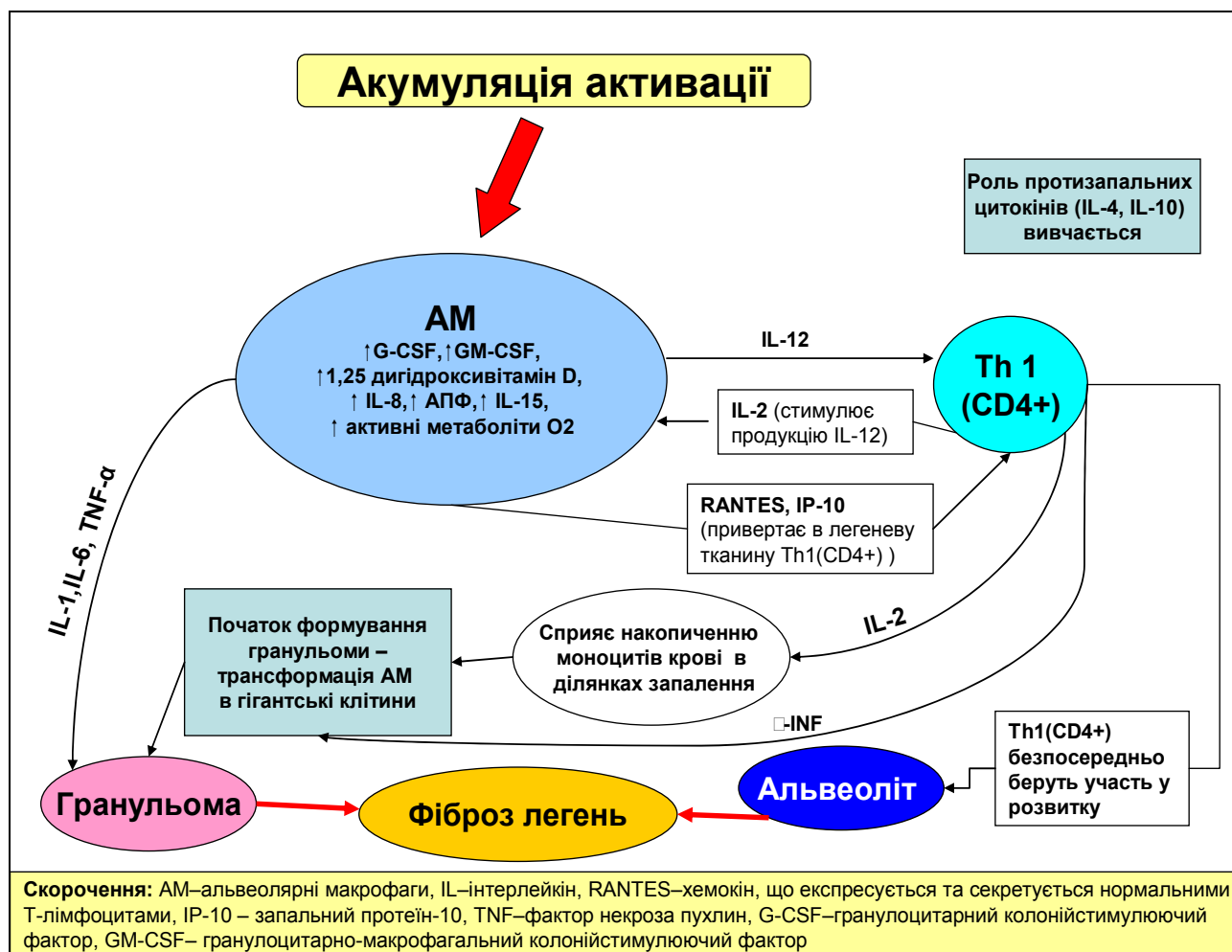


Рис. 1. Схема міжклітинної взаємодії ефекторної фази імунної відповіді патогенезу саркоїдозу.

Цей ряд клітин, до яких можна також віднести CD4+ Т-лімфоцити й активовані макрофаги активно екскретують цитокіни та інші медіатори, які сприяють формуванню саркоїдної гранульоми [5, 9].

Відомо, що перебіг та прогноз захворювання може корелювати з характером загострень та ступінню їх тяжкості. Гострий початок з «erythema nodosum» за наявності безсимптомної двосторонньої лімфаденопатії зазвичай не потребує лікування, натомість безсимптомний початок, особливо з різноманітними позалагеновими проявами може супроводжуватись прогресуючим фіброзом легень та інших органів [14]. Ще з часів проголошення першого Консенсусу, присвяченого проблемі саркоїдозу, на основі рішень Американського торакального товариства (ATS), Європейського респіраторного товариства (ERS) та Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранулематозних захворювань (WASOG) постійно наголошується, що питання діагностики та прогнозування перебігу саркоїдозу потребують прискільки уваги, вже не кажучи про менеджмент та догляд за хворими, терапію [13, 14, 15].

На нашу думку аналіз перебігу саркоїдозу, в залежності від ступеня активності його перебігу, представляє собою великий інтерес. Тому в даній роботі було приділено увагу аналізу рівнів про- та протиза-

пальних цитокінів у співставленні з клінічними даними хворих на саркоїдоз під час загострення та ремісії з метою віднайти значимі кореляційні зв'язки та виділити пріоритетні напрямки подальших досліджень.

### Мета дослідження

Дослідити динаміку клінічного стану хворих на саркоїдоз легень в залежності від ступеня активності патології і співставити рівень інтерлейкінів (IL)-1, -4, -6, -8, -10, TNF-α сироватки крові у цих хворих в період загострення та ремісії з даними спіральної комп'ютерної томографії органів грудної клітки для визначення прогностично значимих кореляційних зв'язків.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано на базі Полтавського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру, Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського. У дослідженні прийняли участь 30 умовно здорових осіб та 31 хворий на саркоїдоз легень (табл. 1).

Таблиця 1.  
Основні статеві-вікові параметри обстежених осіб

Параметри	Контрольна група (n=30)	Хворі на саркоїдоз (n=31)
Вік (роки)	48,4 (20,6; 56,8)	51,3 (45,1; 59,5)
Чоловіки/Жінки	14/16	14/17
Саркоїдоз стадія		
0		0
1		0
2		28
3		2
4		1

Примітка. \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з контрольною групою.

Всі пацієнти обстежені в період загострення та в період ремісії через 24 тижні. Усім хворим виконано комплексне клінічне, лабораторне, інструментальне обстеження, включаючи спіральну комп'ютерну томографію органів грудної клітки на CT/e Dual GE Medical Systems (США) або Siemens Somatom Emotion (Німеччина) за стандартною методикою [8, 16]. За показаннями проведено гістологічну верифікацію діагнозу. Рівень інтерлейкінів (IL)-1, -4, -6, -8, -10, TNF- $\alpha$  сироватки крові у хворих на саркоїдоз визначали за допомогою імуноферментного методу (ЗІТ "ВЕКТОР-БЕСТ", Росія) в лабораторії ТОВ «Український лікувально-діагностичний центр», м. Київ (Ліцензія МОЗ України АВ №570240. Сертифікат ISO9001:2008 №7510060100. TUV Rheinland InterCert № 75 100 60100) відповідно до договору. Стадія саркоїдозу

встановлювалась за даними рентгенологічного дослідження органів грудної клітки: 0 – зміни на рентгенограмах відсутні; 1 – двостороння прикоренева лімфаденопатія (ДПЛ); 2 – ДПЛ, зміни в легеневій паренхімі; 3 – зміни в легеневій паренхімі без ДПЛ; 4 – фіброзні зміни в легеневій тканині, включаючи формування «стільникової» легені [12, 13, 14]. Ступінь активності захворювання визначали за сукупністю характерних клініко-інструментальних даних [12, 13, 14, 15]. Тяжкість задишки оцінювали за шкалою MRC [2].

Розподіл основних показників відрізнявся від нормального, тому статистична обробка отриманих даних проводилась із застосуванням непараметричних методів, а саме: U критерію Мана – Уїтні, Вілкоксона для парних порівнянь, рангового коефіцієнта кореляції Спірмена у пакеті прикладних програм STATISTICA [7, 11]. Дані представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (25%; 75%). Відмінності вважалися статистично достовірними при  $p \leq 0,05$  [1, 3].

### Результати дослідження і їх обговорення

Через 24 тижні спостереження стійка ремісія захворювання була досягнута у 28 хворих на саркоїдоз з 31. Тому дані 3-х пацієнтів не були включені в сукупний аналіз.

Порівняння даних цитокінів сироватки крові хворих на саркоїдоз легень з контрольною групою виявило, що під час загострення спостерігається статистично значиме ( $p < 0,05$ ) збільшення прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), натомість IL-4 (0,55 (0,43; 0,57)) (пг/мл) не відрізнявся від значень контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 2  
Показники про- та протизапальних цитокінів сироватки крові хворих на саркоїдоз легень в залежності від стадії активності захворювання

Показники	Контроль (n=30)	Хворі на саркоїдоз легень (n=28)	
		Стадія загострення	Стадія ремісії
%			
IL-1 (пг/мл)	1,38 (1,18; 1,50)	4,5 (4,10; 7,05)*	1,90 (1,50; 2,35)##
IL-4 (пг/мл)	0,55 (0,43; 0,57)	0,57 (0,53; 0,63)	1,45 (0,59; 2,10)*##
IL-6 (пг/мл)	1,11 (0,66; 1,20)	2,89 (2,25; 3,90)*	2,25 (1,30; 3,20)*
IL-8 (пг/мл)	3,5 (2,12; 4,72)	14,7 (10,16; 17,0)*	2,99 (2,16; 3,74)##
IL-10 (пг/мл)	3,1 (2,97; 4,31)	1,80 (1,35; 2,30)*	3,99 (3,34; 4,30)##
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	0,98 (0,84; 1,70)	6,10 (5,60; 6,95)*	1,68 (1,28; 1,78)##

Примітки: 1. \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з контрольною групою; 2. ## –  $p < 0,05$  при порівнянні між хворими на саркоїдоз до та після загострення.

Звернуло на себе увагу вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження IL-10 до 1,80 (1,35; 2,30) (пг/мл) порівняно з групою контролю 3,1 (2,97; 4,31) (пг/мл). Через 24 тижні за відсутності клінічних даних про активність патологічного процесу відмічалось відновлення значення IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$  до рівня показників контрольної групи і виявились відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно зі стадією загострення. Натомість показник IL-6 2,25 (1,30; 3,20) (пг/мл) відрізнявся лише порівняно з контрольною групою (табл. 2). Під час ремісії зареєстровано статистично значиме зростання

IL-4 до 1,45 (0,59; 2,10) (пг/мл) порівняно з контролем та стадією загострення. Така динаміка показників сироватки крові дає підстави говорити, що досліджуваний патологічний процес, з переважанням в системі органів дихання, має тісний зв'язок з системними значеннями про- та протизапальних цитокінів.

Показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) та пульсоксиметрії хоча і мали значимі відмінності по окремих параметрах порівняно з контрольною групою, та все ж знаходились в межах норми (табл. 3).



Таблиця 3  
Порівняння даних спірометрії та пульсоксиметрії у хворих на саркоїдоз в різні періоди перебігу захворювання

Параметр	Контроль (n=30)	Хворі на саркоїдоз легень (n=28)	
		Стадія загострення	Стадія ремісії
FEV1 (%)	100,7 (97; 103,9)	87 (55,4; 92,3)*	88 (68,4; 96,6)*
FVC (%)	101,1 (99,3; 105,3)	88,2 (60,8; 99,5)*	93,1 (69,3; 99,7)
SpO2 (%)	96,9 (96,4; 98)	96,4 (94; 98)	98 (94; 99)

Примітки: 1. \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з контрольною групою; ‡ –  $p < 0,05$  при порівнянні між групами дослідження під час загострення та в період ремісії.

Такі результати обумовлені превалюванням серед обстежених осіб пацієнтів з II стадією саркоїдозу легень і співпадають з даними ряду наукових джерел [4, 5, 6, 8].

У хворих на саркоїдоз легень була відмічена тенденція до зростання рівня задишки за шкалою MRC [2] порівняно з контрольною групою (рис. 2).

Загострення саркоїдозу легень асоціювалось зі збільшенням тяжкості задишки порівняно з контрольною групою та частково з показниками хворих під час ремісії (рис. 2). Отже, можна сказати, що загострення саркоїдозу легень, незважаючи на менш виражений вплив на швидкісні та об'ємні показники функції зовнішнього дихання, призводить до значимого зростання рівня скарг пацієнтів – зокрема на задишку.

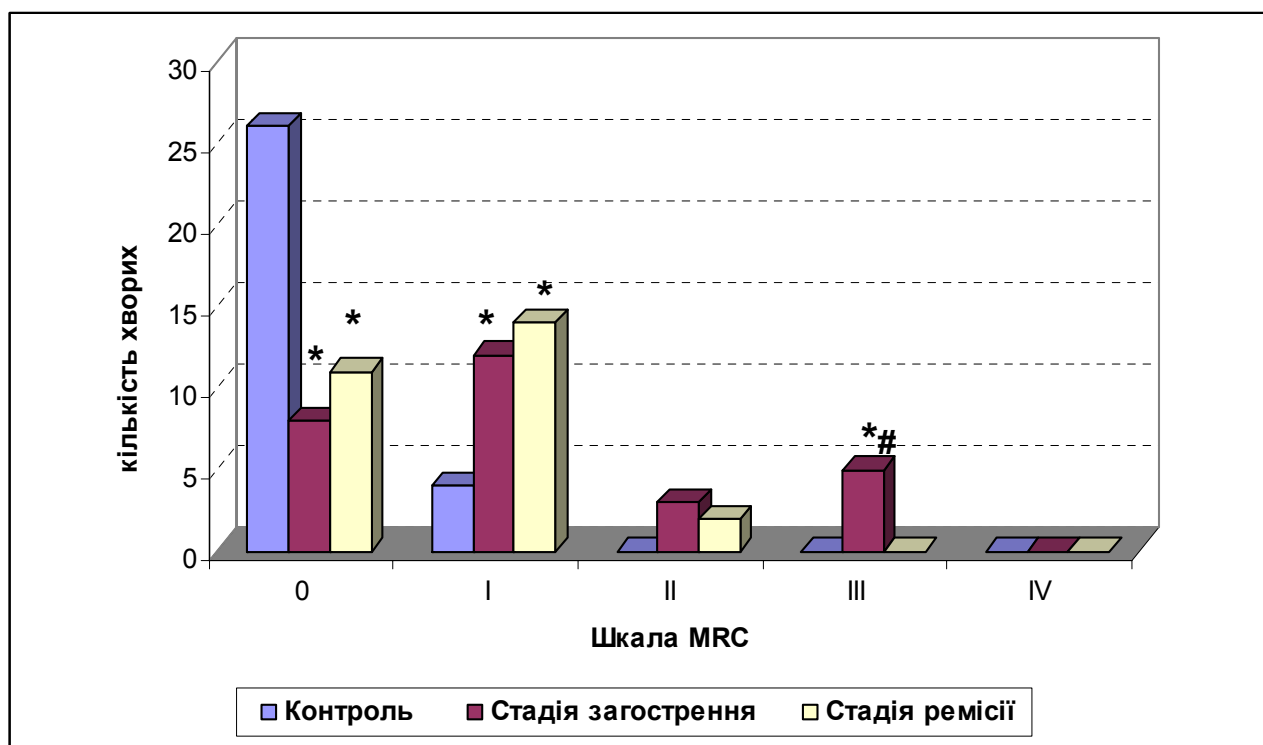


Рис. 2. Динаміка задишки за шкалою MRC у хворих на саркоїдоз порівняно з контрольною групою.

Примітки: 1. \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з контрольною групою;

# –  $p < 0,05$  при порівнянні між групами дослідження під час загострення та в період ремісії.

Стабільна, а в окремих випадках, і вірогідно значима зміна показників цитокінів сироватки крові та інших клініко-інструментальних даних асоціювалась з позитивною динамікою рентгенологічної картини на

основі спіральної комп'ютерної томографії (рис. 3 (а,б)). у хворого Х. (32 роки) з саркоїдозом легень II ст. під час загострення (а.) та ремісії (б.). Спіральна комп'ютерна томографія (товщина зрізу 1-2 мм).

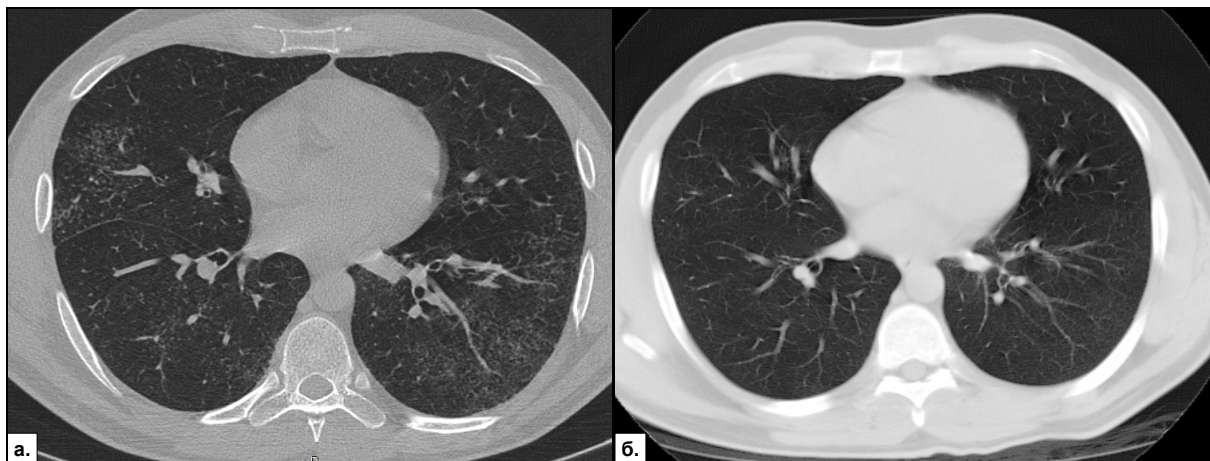
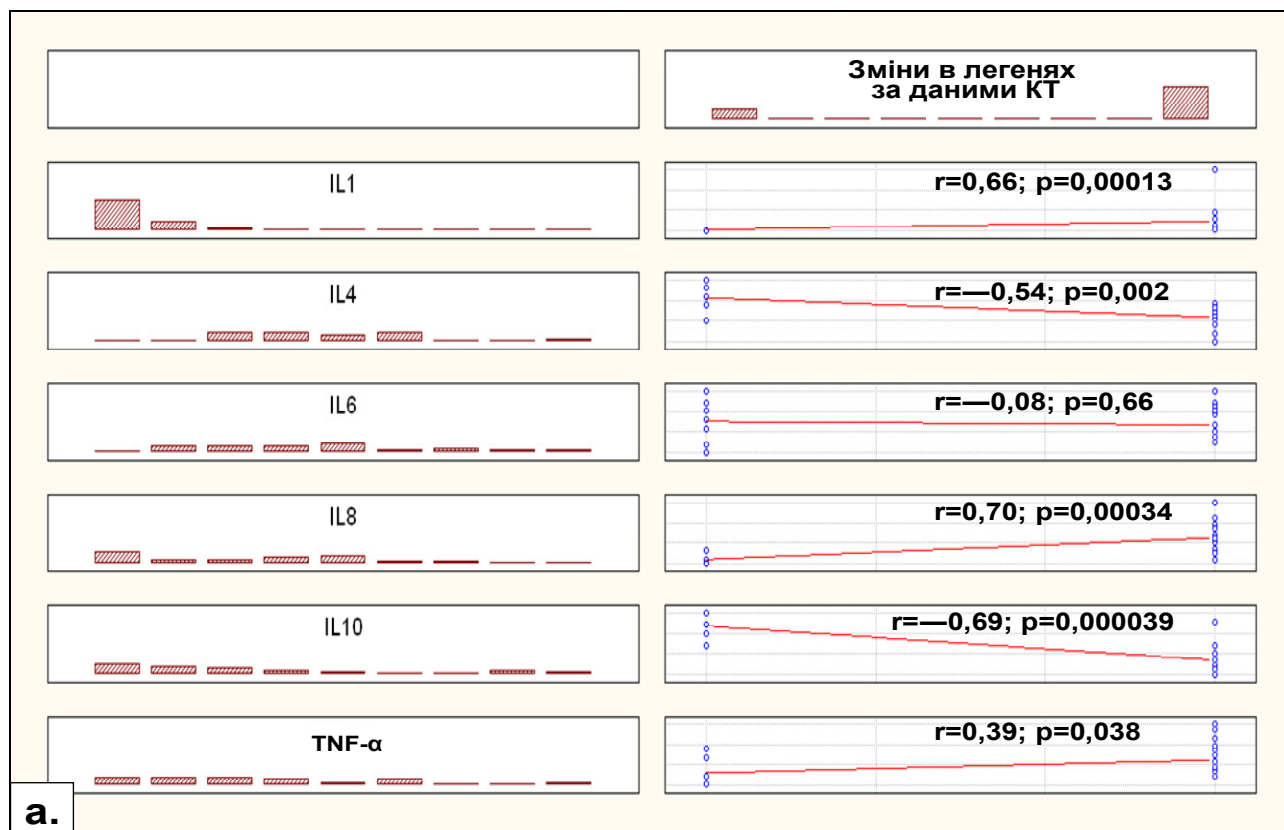


Рис. 3 (а,б). Рентгенологічна картина органів грудної клітки

Оцінюючи цю тенденцію, було проведено аналіз корелятивних зв'язків між рівнем про- та протизапальних цитокінів сироватки крові та динамікою рентгенологічної картини на основі спіральної комп'ютерної

томографії (СКТ) під час загострення та в період ремісії у хворих на саркоїдоз легень (рис. 4 (а,б)).



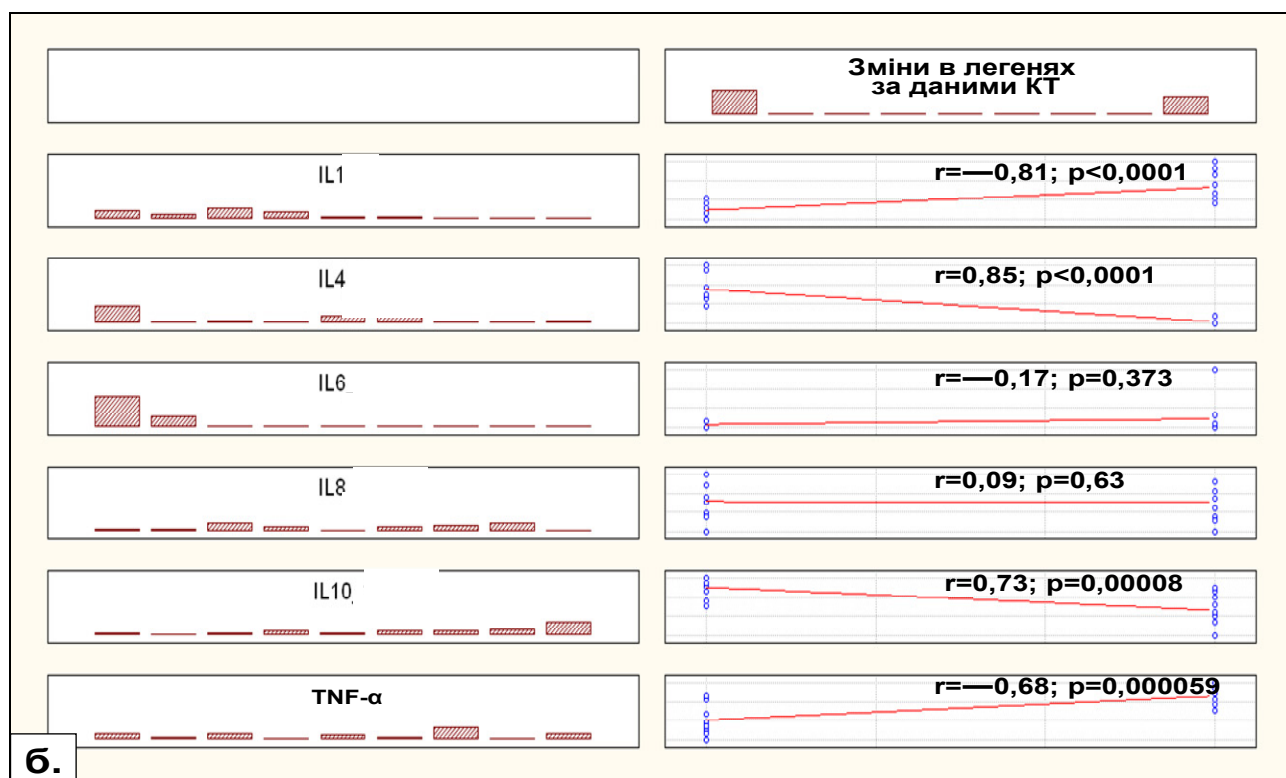


Рис. 4 (а, б). Аналіз кореляційних зв'язків між рентгенологічними змінами в системі органів дихання та рівнем про- та протизапальних цитокінів сироватки крові хворих на саркоїдоз під час загострення (а.) та в період ремісії (б.) (n=28).

Під час загострення у обстежених хворих на саркоїдоз легень відмічено середній та сильний корелятивний зв'язок між змінами на СКТ та рівнем IL-1 ( $p=0,00013$ ), IL-4 ( $p=0,002$ ), IL-8 ( $p=0,00034$ ), IL-10 ( $p=0,000039$ ). Коефіцієнт кореляції для IL-1 та IL-8 був позитивний, а для IL-4 та IL-10 – негативним (рис. 4 (а, б)). Незважаючи на слабку кореляцію між значеннями TNF-α та СКТ ознаками, рівень значимості був прийнятним ( $p=0,038$ ). Спостерігались корельовані ( $r=-0,08$ ) зміни між IL-6 та ознаками ураження паренхіми легень за даними комп'ютерної томографії, але вони були дуже слабкими та незначимими ( $p=0,66$ ).

Зниження активності патологічного процесу до рівня, який можна було б вважати за ремісію (через 24 тижні спостереження) у 28 хворих на саркоїдоз легень виявив середню та сильну, високо значиму ( $p<0,001$ ) кореляцію між рівнем результатів між IL-1, IL-4, IL-10, TNF-α та нормалізацією рентгенологічної картини на основі СКТ. Значення коефіцієнту кореляції для IL-4, IL-10 було позитивним, а для IL-1 та TNF-α – негативним (рис. 4 (а, б)). Прийнятних корелятивних зв'язків між змінами в легенях та рівнем IL-6 ( $r=-0,17$ ;  $p=0,373$ ) й IL-8 ( $r=0,09$ ;  $p=0,63$ ) не спостерігалось. Наведені дані свідчать, що під час загострення саркоїдозу легень існує значимий зв'язок між реєстрацією характерних для саркоїдозу змін в паренхімі легень та зростанням рівня прозапальних цитокінів (IL-1, IL-8, TNF-α) наряду зі зниженням цитокінів з протизапальними властивостями – IL-4, IL-10. Під час ремісії відмічалась зворотна тенденція, коли регресія рентгенологічної симптоматики в легенях (за даними СКТ) асоціювалась зі зростанням рівня IL-4 та IL-10 та високо вірогідним ( $p<0,001$ ) зниженням вмісту IL-1 та TNF-α у сироватці крові обстежених хворих на саркоїдоз.

Спираючись на отримані дані дослідження, можна зробити наступні висновки:

1. Загострення саркоїдозу легень незначно впливає на швидкісні та об'ємні показники функції зовнішнього дихання і призводить до вірогідного ( $p<0,05$ ) зростання рівня задишки за шкалою MRC порівняно з контрольною групою та пацієнтами з саркоїдозом легень в ремісії.

2. Під час загострення саркоїдозу легень існує значимий зв'язок між реєстрацією характерних для саркоїдозу змін в паренхімі легень та зростанням рівня прозапальних цитокінів (IL-1, IL-8, TNF-α) наряду зі зниженням цитокінів з протизапальними властивостями – IL-4, IL-10.

3. Зниження активності патологічного процесу до рівня, який можна було б вважати ремісією, характеризується зв'язком між зворотною регресією рентгенологічної симптоматики в легенях (за даними спіральної комп'ютерної томографії) та зростанням рівня IL-4 та IL-10, і високо вірогідним ( $p<0,001$ ) зниженням вмісту IL-1 та TNF-α у сироватці крові обстежених хворих на саркоїдоз.

### Література

- Банержи А. Медицинская статистика понятным языком : вводный курс / А. Банержи ; [ пер. с англ. под ред. В.П. Леонова]. - М. : Практическая медицина, 2007. - 287 с.
- Гаврисюк В.К. Легочная недостаточность: механизмы развития и способы оценки / В.К. Гаврисюк // Український пульмонологічний журнал. - 2006. - № 3. - С. 40-42.
- Герасимов А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие / Герасимов А.Н. - М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. - 480 с.
- Интерстициальные болезни легких : Практическое руководство / [Е. А.Коган, Б. М.Корнев, Е. Н.Попова и др. ] ; Под ред. Н. А. Мухина. - М. : Література, 2007. - 432 с. - (Серия «Практические руководства»).

- Интерстициальные заболевания легких : руководство для врачей / [А. С. Агишев, А. Л. Акопов, В. И. Амосов и др.] ; Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. — СПб : Нормиздат, 2005. - 560 с.
- Оценка функции легких при заболеваниях дыхательной системы / под ред. Я. Ковальского, А. Козеровского, Л. Радвана ; [пер. с польского языка Л. Э. Колесникова]. - [1-е изд.]. - Варшава : Видавництво Медичне Borgis, 2008 - 428 с.
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / Реброва О. Ю. - М. : МедиаСфера, 2002. - 312 с.
- Респираторная медицина: в 2 т. / Под ред. А. Г. Чучалина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — Т. 1. — 800 с.
- Саркоидоз : Монография / Под ред. Визеля А. А. (Серия монография Российского респираторного общества ; Гл. ред. Серии Чучалин А. Г.). - М. : Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. - 416 с., ил.
- Фещенко Ю. И. Хвороби респіраторної системи (довідковий посібник) / Ю. И. Фещенко, В. М. Мельник, І. Г. Ільницький — К.- Львів : Атлас, 2008. - 497 с.
- Халфарян А. А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей : Учебник / А. А. Халфарян. - М. : Издательство Бинном, 2010. - 496 с.
- ATS/ERS/ WASOG Committee. Statement on Sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. - 1999. - V. 160. - P. 736-755.
- ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on Sarcoidosis // Sarcoidosis. Vasc. Diffuse. Lung Dis. - 1999. - V. 16. - P. 149-173.
- Costabel U. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis / U. Costabel, G. W. Hunninghake // Eur. Respir. J. - 1999. - V. 14. - P. 735-737.
- Costabel U. Sarcoidosis: clinical update / U. Costabel // Eur. Respir. J. - 2001. - V. 18. - Suppl. 32. - P. 56-68.
- Parr D. G. Computed tomography: a new gold standard for the clinical assessment of emphysema / D. G. Parr, P. A. Dawkins, R. A. Stockley // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — V. 174, № 8. — P. 954–954.

### Реферат

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ ПАТОЛОГИИ В СОПОСТАВЛЕНИИ С УРОВНЕМ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Бойко Д. Н., Бойко Н. Г.

Ключевые слова: цитокины, саркоидоз, обострение, ремиссия.

Вопросы диагностики и прогнозирования течения саркоидоза требуют пристального внимания. В данной работе было обращено внимание на анализ уровней про- и противовоспалительных цитокинов в сопоставлении с клиническими данными больных саркоидозом во время обострения и ремиссии с целью определить значимые корреляционные связи и выделить приоритетные направления дальнейших исследований. Обострение саркоидоза легких, несмотря на невыраженное влияние на скоростные и объемные показатели функции внешнего дыхания, приводит к значимому ( $p < 0,05$ ) росту тяжести одышки по шкале MRC в сравнении с контрольной группой и больными саркоидозом легких в ремиссии. Во время обострения саркоидоза легких существует значимая связь между регистрацией характерных для саркоидоза изменений в паренхиме легких с возрастанием уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ ) наряду со снижением цитокинов с противовоспалительными свойствами — IL-4, IL-10. Снижение активности патологического процесса до уровня, который можно было считать ремиссией, характеризуется связью между обратной регрессией рентгенологической симптоматики в легких (поданным спиральной компьютерной томографии) и возрастанием уровня IL-4 и IL-10, а также высоко достоверным ( $p < 0,001$ ) снижением содержания IL-1 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови обследованных больных саркоидозом.

### Summary

DYNAMICS IN CLINICAL STATUS OF PATIENTS WITH PULMONARY SARCOIDOSIS DEPENDING ON SEVERITY OF PATHOLOGY IN COMPARISON WITH LEVEL OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY SERUM CYTOKINES

Boyko D. M., Boyko M. G.

Key words: cytokines, sarcoidosis, exacerbation, remission.

Problems in diagnosis and prognosis of the course of sarcoidosis require much more attention. This study highlights the analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in comparison with the clinical findings of patients with sarcoidosis during the exacerbation and remission of the disease in order to identify significant correlations and to stress the priority fields for further researches.

Exacerbation of lung sarcoidosis despite of unexpressed impact on the rate and volume indices of external respiration results in significant ( $p < 0,05$ ) increase of dyspnea according to MRC scale compared with the control group and patients with pulmonary sarcoidosis in remission. During acute pulmonary sarcoidosis, there is significant connection between the registration of changes typical for sarcoidosis in the lung parenchyma and increased levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ ) along with the decrease of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10). Reduction in activity of the pathological process to the level which may be considered as remission, is characterized by the correlation between the inverse regression of radiological symptoms in the lungs (according to spiral computed tomography) and increased levels of IL-4 and IL-10 as well as highly reliable ( $p < 0.001$ ) reduction in IL-1 and TNF- $\alpha$  in blood serum of examined patients with sarcoidosis.



УДК 616.366-003.7-089

Дудченко М.А., Третяк Н.Г., Дудченко М.А., Новак О.В., Китура О.Е.

## **ИНТЕРОВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ВЛИЯНИЯ ХОЛЕЦИСТОЛИТИАЗА В ВОЗНИКНОВЕНИИ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ**

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

*Методом консервативного и хирургического лечения 150 больных желчнокаменной и ишемической болезнью сердца установлена тесная рефлекторная взаимосвязь возникновения стенокардии и изменения ЭКГ у больных холецистолитиазом и абдоминальной формой инфаркта миокарда. Наиболее эффективным методом лечения таких больных является малоинвазивная хирургия, в частности холецистэктомия с использованием для увеличения объема брюшной полости зонтичного лапаролифта и поддерживающей консервативной терапии.*

**Ключевые слова:** холелитиаз, стенокардия, инфаркт миокарда, холецистэктомия.

Если желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является, в основном, хирургической проблемой [2], то коронарная недостаточность касается главным образом кардиологов [3, 5]. Однако, как в первом, так и во втором случаях, при определенных условиях, указанные патологии могут относиться к этим специальностям и в обратном направлении. Так, например, холецистэктомия (ХЭ) устраняет только продукт ЖКБ, а сама болезнь продолжается и требует дальнейшего консервативного лечения, в тоже время хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) при стенозировании коронарных сосудов вынуждает кардиохирургического вмешательства с последующим лечением больного, как кардиологом, так и кардиохирургом ради спасения его жизни.

Нередко два конкурирующих заболевания у одного и того же больного находятся в тесной взаимосвязи и при некоторых условиях обуславливают тяжесть состояния, не позволяя больному не только выполнять свою работу, но и пользоваться нормальной для него жизнью. К таким болезням относятся сочетание у больного ЖКБ и ИБС, возникающих, как правило, на фоне атеросклероза. Особенно рельефно эти два заболевания проявляют себя во время приступа желчной колики, при которой могут возникнуть болевые ощущения в области сердца вплоть до стенокардии [7]. В некоторых случаях боли могут даже являться эквивалентом желчной колики. На это обстоятельство особое внимание обращал С.П. Боткин, который сам страдал ЖКБ и испытываемые им боли в области сердца упорно связывал с заболеванием желчного пузыря.

В своих классических лекциях о желчной колике С.П. Боткин в 1888 г. подчеркивал, что «...нередко cholelithiasis выражается в явлениях, сосредотачивающихся преимущественно в области сердца. Так, я заметил, что в особенности в тех случаях, где передвижение камня совершается в ductus cysticus, вы нередко не услышите жалоб на расстройство пищеварения, боль, вздутие живота и т.п., но больной будет жаловаться преимущественно на приступы болей в стороне сердца, идущие с ясным изменением его функции, аритмией, затруднением дыхания и т.д., одним словом, с ясной картиной стенокардии, обращающей на себя внимание разве только тем, что такой приступ продолжается гораздо более долгое время: 8-10 часов вместо ½ часа или нескольких минут; а после нескольких таких приступов больной вдруг пожелтеет. Но исследуйте его внимательно с самого начала, и вы убедитесь, что печень увеличена, желчный пузырь болезнен и т.д., а затем че-

рез некоторое время откроете и конкременты в испражнениях».

Следует обратить внимание и на тот факт, что указанная патология может проявлять себя не только в восходящих симптомах (желчный пузырь – сердце), но и в нисходящем варианте – абдоминальном. Примерами могут служить такие заболевания как инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия, клиника которых может проявляться ангинозной, астматической, абдоминальной (гастралгической, панкреатической, желчной, кишечной) и другими формами, когда больные неоправданно подвергаются оперативным вмешательствам. Это часто встречается в связи с трудной диагностикой между прободной язвой желудка или 12-ти перстной кишки и гастралгической формой ИМ особенно задней стенки.

### **Цель работы**

Изучить характер симптомокомплекса ЖКБ, сопровождаемой синдромом коронарной недостаточности и абдоминальной формой ИБС, с определением принципа лечения больных с сочетанной патологией.

### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 150 больных ЖКБ и ИБС в возрасте от 35 до 70 лет. Среди них мужчин было 71 и женщин 79 с длительностью заболевания от трех часов до 10 лет. 100 больных ЖКБ лечились в отделениях гастроэнтерологического, хирургического (58) и терапевтического (42) профиля и 50 больных в кардиологическом отделении Полтавской областной клинической больницы (кафедра внутренней медицины №1 и хирургии №2).

При поступлении в клиники всем больным проводилось обследование в полном объеме соответственно стандартам с использованием субъективных, объективных, лабораторных и инструментальных методов исследования.

ИБС сопровождалась ИМ у 27 чел. и стенокардией – у 23 чел. У всех больных клинически и с помощью УЗИ были выявлены камни в желчном пузыре.

У больных ЖКБ кроме калькулеза в желчном пузыре отмечены периодические боли в области сердца иногда с нарушением ритма.

Всем больным, которые поступили в хирургическое отделение, и 32 больным, переведенным к ним из гастроэнтерологического отделения, произведена лапароскопическая холецистэктомия. 10 больных после лечения в гастроэнтерологическом отделении были выписаны с улучшением домой и на протяжении года 7 чел. были оперированы с положительным результатом.

Лечение больных, поступивших в клиники, проводилось по стандартным схемам.

Больным ИБС назначались следующие группы лекарственных средств: нитраты (нитро, кардикет), поляризирующая смесь (глюкоза, инсулин, панангин), антикоагулянты (гепарин, фраксипарин) антиагреганты (клопидогрель, кардиомагнил),  $\beta$ -адреноблокаторы (атенолол, пропранолол) или блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, веропамил) и симптоматические препараты.

Больным ЖКБ вводились: анальгетики (метамизол, промедол), спазмолитики (платифиллин, дротаверин); проводилась предоперационная подготовка и холецистэктомия. При необходимости назначались симптоматические средства, в т.ч. коронаролитики.

### Результаты и их обсуждение

Из 100 больных ЖКБ 52 чел. фиксировали внимание на болевые ощущения в области сердца. Часть больных (39) отмечали тупые и колющие боли в области сердца, возникновение которых часто совпадало с усилением или появлением болей в правом подреберье. Кроме болевого синдрома отмечены одышка (7 чел.) и сердцебиение (12 чел.) или перебои в работе сердца (9 чел.).

При исследовании больных ЖКБ пульс у 22 из них оказался несколько замедленным (до 60 ударов в минуту) и только у 5 отмечалась небольшая тахикардия (80-90 ударов в минуту). Границы сердца (преимущественно левая), определяемые перкуссией, оказались в некоторой мере расширенными у 58 больных; расширение левой границы до 1 см было отмечено у 46 больных, а на 1,5 см. и более – у 23 чел. У 83 больных при аускультации на верхушке сердца определялась приглушенность первого тона. Непостоянный нежный систолический шум на верхушке сердца выслушивался у 63, у 6 больных определялась экстрасистолия.

Артериальное давление у большинства больных (79) оказалось нормальным. Лишь у небольшого числа больных (21 чел.) отмечена гипотония (17 чел.) или гипертония (4 чел.).

Существенные изменения со стороны сердца у 46 больных были выявлены с помощью электрокардиографического метода исследования. Так, у 16 больных наблюдалась синусовая брадикардия, на фоне которой у 3 больных была отмечена синусовая (дыхательная) аритмия и у 3 больных – желудочковая экстрасистолия. У 41 больного выявлено изменение формы зубца Р в двух или во всех стандартных отведениях в виде зазубренности, расщепления и двухфазности, у 25 больных – деформация зубца R, чаще в III отведении, у 19 – изменение зубца Т (инверсия, двухфазность) преимущественно в III отведении. Отрезок Q-T у 28 больных превышал норму до 0,10 секунд, а увеличение систолического показателя наблюдалось у 33 больных. У 24 больных электрическая ось сердца была отклонена вправо, у 22 – влево. При дозированной физической нагрузке у 17 из 28 обследованных уменьшилась амплитуда зубца Т, а у 7 увеличилась продолжительность отрезка Q-T и величина систолического показателя.

О наличии стенокардии у больных свидетельствовали классические ангинозные боли, снимающиеся нитроглицерином и отсутствие изменений в крови, характерных для ИМ, а также отрицательная реакция коронарных артерий на физическую нагрузку по данным велоэргометрии.

Клинические проявления ИМ сопровождались ангинозной (16 чел.), астматической (2 чел.), гастралгической (5 чел.), аритмической (3 чел.) формой и полной атриовентрикулярной блокадой (1 чел.). У всех больных ИМ имело место классические изменения в крови и на ЭКГ.

При объективном исследовании были выявлены положительные симптомы патологии желчного пузыря. Нередко, как больные ИМ, так и стенокардией, отмечали дискомфорт в области эпигастрия с болевым ощущением в правом подреберье, хотя при детальном обследовании у всех больных кроме конкрементов в желчном пузыре другой существенной патологии в пищеварительной системе не определялось.

Все наблюдаемые нами больные с холецистолитиазом, поступившие в хирургическое и гастроэнтерологическое отделение, кроме 10 чел., подверглись холецистэктомии. Указанные 10 больных были выписаны домой с рекомендациями проведения холецистэктомии, которая была осуществлена им на протяжении года.

Из 50 больных с ИБС и ЖКБ холецистэктомия была проведена только 28 чел., среди них с ИМ было 7 и со стенокардией – 21 больной.

Следует обратить внимание на тот факт, что все холецистэктомии производились нами (М.А. Дудченко) с использованием малоинвазивной хирургии – эндовидеолапароскопическим методом. При этом в качестве расширителя брюшной стенки применялись пневмоперитонеум (карбоксиперитонеум) – 6 чел. и механический разработанный нами аппарат – зонтичный лапаролифт – 22 чел.

В хирургической практике для увеличения объема брюшной полости из перечня пневмоперитонеума предпочтение отдают карбоксиперитонеуму потому, что углекислый газ дешевле, доступен, быстро всасывается брюшиной, не поддерживает горение, безвреден для персонала, быстро растворяется при попадании в кровеносное русло [6]. Однако резорбция углекислоты большой поверхностью брюшины создает высокую концентрацию ее в крови, что ведет за собой снижение сократительной функции миокарда, ухудшает предсердно-желудочковую проводимость, снижает артериальное давление, повышает тонус блуждающего нерва, снижает обменные процессы в организме и т.п. Это ограничивает использование его особенно у лиц пожилого и старческого возраста, а также страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой и легочной систем, и опасны развитием тяжелых осложнений, сопровождаемых ИМ, недостаточностью кровообращения, флеботромбозом и т.д. Поэтому большинству больных применялся зонтичный лапаролифт, который не обладает свойствами углекислоты и позволяет применять эндовидеолапароскопическую холецистэктомию более широкому кругу больных, в том числе и перенесших инфаркт миокарда.

Эндовидеолапароскопическая холецистэктомия выполнена с использованием зонтичного лифтинга 98 больным и карбоксиперитонеума – 39 больным. Больным с ИМ (7 чел.) и со стенокардией напряжения стабильной ФК I, II (21 чел.) операции проведены с зонтичным лапаролифтом и только 6 больным стенокардией ФК I применялся карбоксиперитонеум.

Таблиця 1

Результаты холецистэктомии у больных с холецистолитиазом

Показатели	Количество оперированных с	
	зонтным лапаролифтом n=98	карбоксиперитонеумом n=39
Эффективность (%)	100	100
Летальность	0	0
Осложнения (%)	2,1	7,6
Срок лечения в стационаре (сут.)	2	3
Общая нетрудоспособность (сут.)	6	10
Дискомфорт	минимальный	умеренный

После эндовидеолапароскопической холецистэктомии закончили курс лечения с использованием лапаролифтинга с оценкой хорошо 90,2% больных, удовлетворительно – 9,8 %, а с применением карбоксиперитонеума соответственно: 79,5%, 20,5% больных.

Следовательно, эндовидеолапароскопическая холецистэктомия является эффективным хирургическим методом лечения больных с холецистолитиазом в т.ч. с ИБС. При этом лучшим способом увеличения объема брюшной полости является зонтный лапаролифт по сравнению с карбоксиперитонеумом.

Изменения отдельных симптомов у больных с холецистолитиазом в дооперационном и послеоперационном периодах приводится в таблице №2.

Таблиця №2

Количество больных холецистолитиазом до и после холецистэктомии

Симптомы	Тракция брюшной стенки (чел., %)					
	лапаролифт n=98			карбоксиперитонеум n=39		
	до операции	после операции	P	до операции	после операции	P
Боль в области сердца	11,2±0,8	14,2±1,2	>0,05	7,2±0,8	15,4±1,7	<0,05
Боль в области живота	16,3±2,3	17,3±1,4	>0,05	12,8±1,2	17,9±1,8	<0,05
Тахикардия	9,2±0,9	12,2±1,1	>0,05	7,2±0,8	15,4±1,7	<0,05
Аритмия	12,2±1,1	13,2±1,2	>0,05	5,2±0,5	10,3±1,1	<0,05
Одышка	10,2±0,9	12,2±1,1	>0,05	10,3±1,1	17,9±1,8	<0,05
Головная боль	9,2±0,9	13,2±1,2	>0,05	5,2±0,5	12,8±1,2	<0,05
Тошнота	5,1±0,7	8,2±0,8	>0,05	2,6±0,6	2,6±0,6	<0,05
Слабость	8,2±0,8	9,2±0,9	>0,05	5,2±0,5	2,6±0,6	<0,05

Таблица №2 свидетельствует о том, что после холецистэктомии с применением карбоксиперитонеума достоверно увеличивается число больных с указанными симптомами в то время как с применением лапаролифта количество больных с этими симптомами хотя и несколько больше по сравнению с дооперационными симптомами, но показатели их во второй группе недостоверны. Следует обратить внимание на то, что во второй группе были более тяжелые больные, чем в первой, в послеоперационный период клинические симптомы были кратковременными и легко купировались лекарственными средствами. Более того, на второй-третий день после операции все больные чувствовали себя практически здоровыми и жалоб не предъявляли, у 92% больных нормализовались динамические изменения на ЭКГ.

Спустя год по анкетным данным отдаленные результаты свидетельствуют о том, что после холецистэктомии у 106 оперированных больных, ранее беспокоившие болевые ощущения в правом подреберье и сердечной локализации, исчезли. Изменений в артериальном давлении и в показателях ЭКГ в худшую

сторону не отмечено. Лица, страдающие гипертонической болезнью (4 чел.) и постинфарктным кардиосклерозом (7 чел.) в ситуациях, связанных с физическими нагрузками, волнениями, метеорологическими изменениями, вынуждены иногда пользоваться соответствующими лекарственными средствами для поддержания обычного для них образа жизни.

Больные ЖКБ (10 чел.) и с постинфарктным кардиосклерозом (17 чел.), которые не подвергались холецистэктомии, продолжают жизненный путь, периодически используя рекомендованные в клиниках медикаментозные препараты с целью профилактики и устранения обострения болезни.

Следовательно, приведенные факты подтверждают суждение об участии рефлекторных связей холецистолитиаза в возникновении коронарной недостаточности [4].

Патогенез возникновения различных патологических изменений в сердце под влиянием калькулеза в желчном пузыре обусловлен особенностями их иннервации.

Сердце иннервируется вегетативной нервной системой, состоящей из симпатических и парасимпатических нервов.



Парасимпатические волокна сердце получает от блуждающего нерва. Преганглионарные волокна имеют свои синапсы во внутрисердечных ганглиях, расположенных в сердце. Постганглионарные волокна идут к синусовому и атриовентрикулярному узлам, предсердной мускулатуре, верхней части пучка Гиса и венечным артериям. Блуждающий нерв с помощью медиатора ацетилхолина замедляет сердечный ритм, оказывая тормозящее воздействие на синусовый и атриовентрикулярный узлы и коронарные артерии.

Синусовый и атриовентрикулярный узлы находятся исключительно под влиянием блуждающего нерва и в меньшей степени – симпатического. Желудочки контролируются только симпатическим нервом.

Иннервация желчного пузыря и больших желчных протоков осуществляется, главным образом, из блуждающих и симпатических нервов, в сплетениях которых местами включены ганглионарные клетки.

Элементами парасимпатической системы желчного пузыря снабжаются почти исключительно из правого блуждающего нерва, а симпатической – главным образом через правый n. splanchnicus.

Блуждающий нерв – двигательный нерв желчных путей, он возбуждает двигательную функцию их мышц и увеличивает тонус сфинктера Одди. Его антагонист симпатический нерв обладает тормозящим действием – он уменьшает тонус и пузыря и сфинктера Одди.

На функцию желчного пузыря оказывает свое влияние солнечное сплетение, которое своими ветвями образует печеночные затем и пузырные сплетения, иннервирующие желчный пузырь. В печеночное сплетение входят и волокна из блуждающего нерва частью непосредственно, а частью проходя предварительно через солнечное сплетение.

По законам интерорецепторных висцеральных связей раздражители через афферентные и эфферентные нервные импульсы могут вызывать возбуждение рецепторов определенных органов с соответствующей их реакцией, проявляющейся симптомами патологического процесса.

Устраняя путем холецистэктомии холецистолитиаз, исчезает возможность поступления из желчного пузыря импульсов в сердце, приводящих к возникновению коронарной недостаточности и другой патологии в нем.

### Выводы

1. Существующие интеровисцеральные рефлекторные связи между сердцем и желчным пузырем, при условиях их заболевания, могут вызывать симулирующие синдромы характерные для патологии указанных органов. С целью уточнения истинной болезни необходимо проведение дифференциального диагноза между кардиальной и билиарной патологией.

2. На современном этапе развития хирургии в лечении ЖКБ и ИБС наиболее эффективной и наименее травматичной является лапароскопическая холецистэктомия. При наличии сопутствующей сердечно-легочной патологии необходимо применять механический подъемник передней брюшной стенки – зонтичный лапаролифт.

3. При наличии противопоказаний для хирургических вмешательств у больных ЖКБ и ИБС целесообразно использовать комплексную консервативную терапию, а оперативное лечение проводить по жизненным показаниям.

4. Для эффективного лечения сочетанной билиарной и коронарной патологии необходимо продолжать дальнейшее изучение этой проблемы и совершенствовать методы диагностики и лечения больных.

### Литература

1. Боткин С.П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции / Боткин С.П. – М. : МЕДГИЗ, 1950. – Т.2. – 493 с.
2. Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / Ивашкин В. Т. – [2-е изд.]. – М. : ООО «Издат. дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
3. Ганджа И.М. Сердечно-сосудистая система при болезнях печени и желчных путей / Ганджа И.М. – К. : Госмедиздат УССР, 1961. – 106 с.
4. Зайчик А.Ш. Патологическая физиология. Т. 1 : Общая патофизиология : Учебник для медицинских вузов / А.Ш.Зайчик, Л.П.Чурилов – [2-е изд.]. – СПб. : Элби-СПб, 2001. – 624 с.
5. Нетяженко В.З. Острый коронарный синдром. Диагностические мероприятия и алгоритмы лечения. Ассоциация врачей-интернистов Украины / Нетяженко В.З. – К., 2009. – 191 с.
6. Федотов И.В. Оперативная лапароскопия / И.В.Федотов, К.Ш.Зияетдинов, Е.И.Сигал. – М. : ГЭОТАР, 2004. – 463 с.
7. Кравчун П.Г. Нестабільна стенокардія: клініка, діагностика, диференціальне лікування / П.Г.Кравчун, О.М.Шелест. – Харків : Нове слово, 2006. – 268 с.

### Реферат

ИНТЕРОВІСЦЕРАЛЬНИЙ ВПЛИВ ХОЛЕЦИСТОЛІТІАЗУ НА ВИНИКНЕННЯ КОРОНАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ

Дудченко М.О., Третяк Н.Г., Дудченко М.А., Новак О.В., Кітура О.Є.

Ключові слова: холелітіаз, стенокардія, інфаркт міокарда, холецистектомія.

Методом консервативного і хірургічного лікування 150 хворих на жовчнокам'яну та ішемічну хворобу серця встановлено тісний рефлекторний взаємозв'язок виникнення стенокардії і зміни ЕКГ у хворих холецистолітіазом і абдомінальною формою інфаркта міокарда. Найкращим методом лікування таких хворих є малоінвазивна хірургія, зокрема холецистектомія з використанням для збільшення черевної порожнини зонтичного лапароліфта і підтримуючої консервативної терапії.

### Summary

INTRAORGANIC INFLUENCE OF CHOLECYSTOLITHIASIS ON OCCURRENCE OF CORONARY INSUFFICIENCY AND TREATMENT OF PATIENTS

Dudchenko M.A., Tretiak N.G., Dudchenko M.A. Novak O.V., Kitura O.Ye.

Key words: cholelithiasis, angina, myocardial infarction, cholecystectomy.

Experience in conservative and surgical treatment of 150 patients with gallstones and coronary heart disease allows to find out strong reflex connection between the development of angina pectoris and ECG changes in patients with cholelithiasis and abdominal form of myocardial infarction. The most effective treatment for such patients seems to be mini-invasive surgery, in particularly cholecystectomy by applying of umbrella laparoretractor to extend abdominal volume and by supportive conservative therapy.



УДК 616.12-005.4-008.331.1-053.9-08

Єфименко О.В., Ярмола Т.І., Пустовойт Г.Л.

## **ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, ПОЄДНАНОЇ З РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ЖІНОК.**

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

*Ішемічна хвороба серця, поєднана з артеріальною гіпертензією у жінок залишаються в наш час основними причинами інвалідності та смертності в Україні. У статті наведено сучасні дані щодо комбінованої гіполіпідемічної терапії та клініко-біохімічних аспектів ішемічної хвороби серця, поєднаної з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією у жінок.*

**Ключові слова:** Комбінована гіполіпідемічна терапія, ішемічна хвороба серця, ренопаренхіматозна артеріальна гіпертензія, дисліпідемія.

*Дана робота є фрагментом НДР: "Значення протизапальних, проаритмічних, дисметаболических факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування", № 0106U003238, 2006р.*

В наш час, незважаючи на сучасні досягнення в діагностиці та лікуванні, ішемічна хвороба серця (ІХС) в поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) залишаються основними причинами інвалідності та смертності в Україні.

За останні роки в дослідженнях було доведено, що ІХС виникає у жінок загалом на 10–15 років пізніше, ніж у чоловіків, це пов'язують із протекторним впливом жіночих статевих гормонів. Звідси серед факторів ризику для прогнозу та перебігу ІХС виділяють унікальний для жінок - гіпоестрогенія, що особливо актуально для жінок похилого віку - в менопаузі.

Однак статеві відмінності патофізіологічних механізмів розвитку ІХС у жінок, що сприяють дестабілізації атеросклеротичного процесу, практично не вивчені. Визначення їх може дати можливість диференційованого медикаментозного лікування із пріоритетним впливом не тільки в залежності від виду атеросклеротичного ураження, стадії розвитку ІХС і особливостей фармакодинамічної дії препаратів, але й від статі пацієнтів [11].

Більшість широкомасштабних досліджень по вивченню ліпідного профілю, впливу його на виникнення та розвиток ІХС, та можливості корекції за допомогою гіполіпідемічної терапії проводились в основному на чоловіках (4S, CARE, LIPID, ASCOT). До часу настання менопаузи холестерин (ХС) ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) у жінок нижчий, ніж у чоловіків. Рівень тригліцеридів (ТГ) також зростає, тоді як концентрація холестерину ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ) знижується після менопаузи. Після часу настання менопаузи рівень ХС ЛПНГ починає зростати, і пізніше стає вищим, ніж у чоловіків. Знижується також активність ферменту печінкової ліпази зі зниженням рівня естрогенів, що також може впливати на концентрацію ХС ЛПВГ [5]. Високий вміст ХС ЛПНГ є потужним предиктором розвитку інфаркту міокарду (ІМ) у жінок [9]. Найбільш значимим фактором ризику ІХС серед показників ліпідного обміну у жінок вважається низький рівень ХС ЛПВГ. Дефіцит естрогенів призводить до підвищення рівнів ХС ЛПНГ, збільшення ТГ, зниження вмісту ХС ЛПВГ [8]. Оскільки ліпідний профіль у жінок і чоловіків значно відрізняється, важко визначити, чи справедливі результати вказаних досліджень і для жінок.

У жінок АГ є по значимості таким же ФР, як і у чоловіків [5]. Ризик, викликаний гіпертензією, збільшується з віком, а у пременопаузальних жінок наявність АГ збільшує ризик смертності від ІХС до 10 разів.

У пацієнок з ІХС відзначають суттєві відмінності у клінічній картині захворювання і певні особливості діагностики, що при низькій націленості на цю патологію створює ще більші діагностичні труднощі. Інша проблема – те, що рекомендації щодо лікування ІХС одержані переважно для хворих чоловічої статі, і не до кінця відомо, чи можна отримані дані екстраполювати на жіночу популяцію [7].

Симптоми стенокардії та гострого коронарного синдрому у жінок часто менш виразні та специфічні, а розвиток ІХС проходить більш поступово. В порівнянні з чоловіками у жінок спостерігається більша частота стенокардії, при тому що поширеність обструктивної ІХС у жінок є нижчою, ніж у чоловіків з подібними симптомами [10].

У жінок больовий синдром у грудній клітці частіше пов'язаний з атипovими для ІХС симптомами: болем у животі, задишкою, нудотою і загальною слабкістю; частіше зустрічаються "атипові" болі у ділянці грудної клітки, які обумовлені більшою схильністю жінок до вазоспастичних реакцій. Більшість досліджень довела, що початкові прояви ІХС у жінок пов'язані з розвитком стенокардії, тоді як у чоловіків з розвитком інфаркту міокарда [2].

Дослідження WISE показало, що визначення "типової" стенокардії пропускало 65 % жінок, у яких в дійсності була ІХС — тобто, у жінок клінічні прояви стабільних форм ІХС значно відрізняються від чоловіків ("атиповий" перебіг захворювання) [1].

Гіполіпідемічна терапія в наш час розглядається як необхідний компонент лікування пацієнтів з ІХС поєднаною з АГ, що аргументується її сприятливими ефектами практично на всі компоненти атерогенезу [12]. Провідне місце серед ліпідзнижуючих середників займають статини, але на фоні їх застосування у біля 75% хворих все ж таки розвиваються серцево-судинні події. Застосування агресивних доз статинів не увінчалось бажаним ефектом: у 60-65% хворих розвинулись ускладнення (дослідження REVERSAL, MIRACL, IDEAL, PROVE).

На сьогоднішній час є актуальним пошук оптимальних ліпідознижуючих середників та можливості комбінованої гіполіпідемічної терапії. Ефективність кардіометаболическої терапії ІХС та АГ в наш час вважається доведеною. Використання кардіометаболических препаратів створює умови для підвищення ефективності базисної терапії. Перспективним є використання комплексних кардіометаболических препаратів, до яких відноситься Кардонат виробництва СП "Сперко Україна", який має гіполіпідемічну, метаболічну й ан-

тиоксидантну активність, виявляє нейро-, гепато- та кардіопротекторну дію, сприяє зменшенню ішемії міокарда та обмеженню постінфарктної зони, здійснює позитивний вплив на дистрофічні зміни судин [6].

### Мета дослідження

Визначити особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця, поєднаної з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією у жінок похилого віку, та підвищити ефективність лікування шляхом наукового обґрунтування доцільності комплексної терапії з використанням Кардонату та Аторвастатину, та дослідження їх впливу на показники ліпідного обміну і перебіг захворювання.

### Матеріали і методи

Під спостереженням в умовах кардіологічного відділення знаходилось 112 жінок, що хворіли на ішемічну хворобу серця, поєднану з артеріальною гіпертензією. Діагноз ІХС ґрунтувався на даних клініки, анамнезу, ЕКГ, ЕхоКС та даних холтерівського моніторингу ЕКГ. У всіх хворих діагноз ІХС поєднану з АГ формулювався відповідно МКХ-10. Критеріями діагностики ренопаренхіматозної АГ вважали: дані анамнезу, наявність в сечовому осаді наявність лейкоцитів, еритроцитів, білку, бактерій; за даними УЗД нирок - деформація чашково-мискової системи. 82 жінки хворіли на хронічний пієлонефрит (ХП), у 44 (39,3%) ХП знаходився у фазі ремісії, а у 38 (33,9%) - в фазі загострення, 2 жінки хворіли на хронічний гломеруло-нефрит (ХГН) у фазі ремісії, та 1 на ХГН у фазі загострення.

При проведенні добового моніторування реєстрацію ЕКГ проведено за Холтером, визначення АТ проведено за Коротковим та осцилометричним методом із обчисленням середніх арифметичних САТ та ДАТ, нічного зниження тиску в %, індексу навантаження тиском. Добове Холтерівське моніторування ЕКГ хворих на ІХС поєднану з АГ проведено за допомогою системи CARDIOSPY "EC-24", ДМАТ проводилось монітором артеріального тиску "ABPM-04" із визначенням АТ через 30 хв. вдень, та 60 хв. вночі.

На початку дослідження всі хворі отримали анкети "Щоденник пацієнта" - спеціалізований щоденник якості життя хворих з ішемічною хворобою серця SAQ (Seattle Angina Questionnaire) для визначення суб'єктивних ставлень до стану свого захворювання. З метою вивчення особливостей клінічного перебігу у 42 жінок окрім "Щоденників пацієнта" та загальноклінічних обстежень проводилось добове холтерівське моніторування ЕКГ, ДМАТ, та хворі були розподілені на дві клінічні групи: перша – хворі на ІХС у поєднанні з РАГ (24 особи), друга – хворі на ІХС із ГХ (18 осіб).

З метою ж вивчення показників ліпідного профілю та можливості підвищення ефективності лікування всі 112 хворі були розподілені на дві біохімічні групи: першу контрольну групу (48 осіб) хворих на ІХС з АГ та другу групу (64 особи) хворих на ІХС поєднану з РАГ. Пацієнти першої (контрольної) групи отримували стандартну терапію (інгібітори-АПФ, кардіоселективні  $\beta$ -адреноблокатори, пролонговані нітрати, антиагреганти, антагоністи кальцію та аторвастатин компанії "Фармак" (Аторвакор) в дозі 10 мг/добу ввечері). Пацієнтам другої групи в схему лікування додатково включали препарат Кардонат в дозі 1 капсула 3 рази на

добу. Через 3 та 6 місяців проводили визначення ліпідного спектру плазми крові в динаміці (загальний холестерин, ТГ, ЛПВГ та ЛПНГ) на фоні загальноклінічних обстежень та оцінювали клінічний перебіг захворювання. З метою оцінки безпечності гіполіпідемічної терапії проводилась оцінка показників функціонального стану печінки (загальний білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ, тимолова проба).

### Результати досліджень

Порівняльний аналіз результатів анкетування та моніторного спостереження хворих на ІХС у поєднанні з РАГ та без неї показав, що суб'єктивні оцінки їх відчуттів були неоднорідні.

Так, у першій групі хворих на ІХС у поєднанні із РАГ при фізичному навантаженні в 79% випадках пацієнти реєстрували суб'єктивні відчуття (біль в ділянці серця 29%, задишку 42% та серцебиття 8%), які були об'єднані у 3 групи та у 21% випадків вони були відсутні. Зміна самопочуття у обстежуваних при фізичному навантаженні супроводжувалась у 71% випадків одноразовим прийомом ліків, які покращували стан хворого, в 29% випадків, як свідчать дані з "Щоденників пацієнтів", такої необхідності не було.

Пацієнти другої групи 18 хворих на ІХС у поєднанні із ГХ при фізичному навантаженні в 83% випадків реєстрували обтяження суб'єктивних відчуттів (біль в ділянці серця 17%, задишку 55% та серцебиття 11%), які були об'єднані у 3 групи, в 17% випадків після дозованого навантаження свій стан пацієнти визначили як норму. Зміна самопочуття обстежуваних супроводжувалась у 56% випадків прийомом ліків, які покращували стан хворого, в 44% випадків, як свідчать показання з "Щоденників пацієнтів", такої необхідності не виникало.

За даними холтерівського моніторингу ЕКГ в першій групі хворих на ІХС у поєднанні із РАГ виявлено схильність до надшлуночкових порушень ритму та порушень провідності в порівнянні із другою групою хворих: миготлива аритмія пароксизмальної та постійної форм, переважно тахісistolічний варіант. Показники моніторингу ішемічних змін міокарду зважаючи на малу вибірку мали випадковий характер.

Статистичні показники особливостей добового ритму АТ у хворих на ІХС з РАГ відрізняються від відповідних показників хворих на ІХС з ГХ. Так, середні показники циркадного ритму в абсолютних цифрах систолічного артеріального тиску (САТ) ( $157 \pm 11$  та  $148 \pm 15$  мм рт. ст.) ( $p > 0,05$ ) незначно перевищують у групі есенціальної гіпертензії, у той час, як середній САТ нічний ( $138 \pm 11$  мм рт. ст.) значно перевищує при РАГ відповідно аналогічного при ІХС з ГХ ( $126 \pm 14$  мм рт. ст.) ( $p > 0,05$ ). Середній діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) у нічні часи підвищений у групі з РАГ ( $88 \pm 10$  мм рт. ст. та  $83 \pm 8$  мм рт. ст.) ( $p = 0,05$ ), у той час, як денний ДАТ підвищений у порівняльній групі хворих на ІХС з ГХ виявився дещо вищим ( $91 \pm 8$  мм рт. ст.) на відміну від ( $86 \pm 7$  мм рт. ст.) ( $p > 0,05$ ) в групі хворих на ІХС з РАГ.

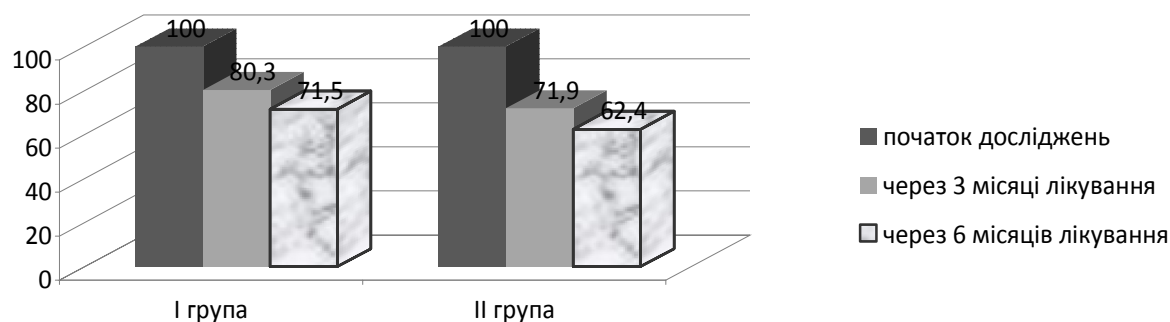
За даними ДМАТ встановлено, що відсоткова частка зниження як САТ, так і ДАТ у нічні часи відносно середньоденних показників у групі хворих на ІХС з ГХ більша, ніж у групі хворих на ІХС з РАГ.

Аналіз добової динаміки електрокардіограми та артеріального тиску при ішемічній хворобі серця, по-

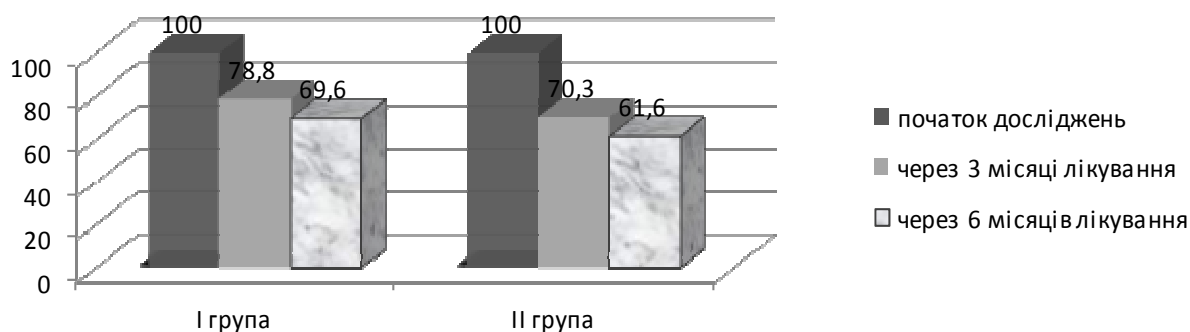
єднаній з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією, у жінок похилого віку показав: зниження циркадного індексу частоти серцевих скорочень з недостатньою варіабельністю артеріального тиску на протязі доби, зміною середньостатистичного добового артеріального тиску "монотонного" характеру, недостатність нічного зниження, переважно діастолічного артеріального тиску, які характеризують їх циркадну реакцію як "non-dipper".

Щодо біохімічних груп: у пацієнток з ІХС, поєднаною з РАГ, достовірно частіше зустрічався такий модифікований фактор ризику атеросклерозу як дисліпідемія. Було встановлено позитивний вплив комбінованої терапії у пацієнтів з ІХС, поєднаної з РАГ. У всіх хворих, що приймали Кардонат, відзначали покращення клінічного стану, зникнення або значне

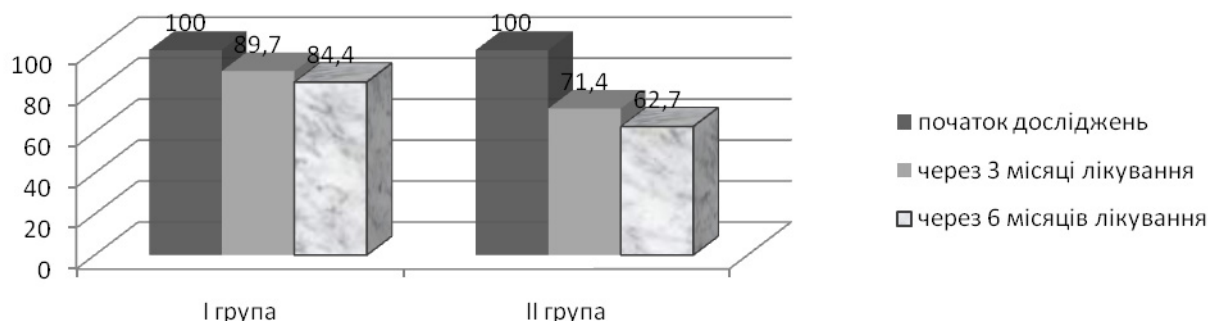
зниження частоти виникнення нападів стенокардії, підвищення толерантності до фізичного навантаження, суб'єктивне покращення самопочуття. На фоні стандартного лікування у пацієнтів першої групи відмічено позитивну динаміку показників ліпідного спектру крові. Через 3 та 6 місяців лікування відзначили нормалізацію показників ліпідного обміну: зниження рівня загального ХС відповідно на 19,7% та 28,5%, ХС ЛПНГ на 23,2% та 30,4%, ТГ на 10,3% та 15,6%, а також підвищення ХС ЛПВГ на 8,1% та 10,4% відповідно ( $p < 0,05$ ) (рис.1–4). Включення Кардонату в комплекс лікування у пацієнтів другої групи сприяло зменшенню загального ХС через 3 та 6 місяців на 28,1% та 37,6%, ХС ЛПНГ на 29,7% та 38,4%, ТГ на 28,6% та 37,3%, а також підвищення ХС ЛПВГ на 22,1% та 28,4% відповідно ( $p < 0,05$ ) (рис.1–4).



*Рис. 1. Динаміка рівня загального холестерину, %:*



*Рис. 2. Динаміка рівня ХС ЛПНГ, %:*



*Рис. 3. Динаміка рівня ТГ, %:*

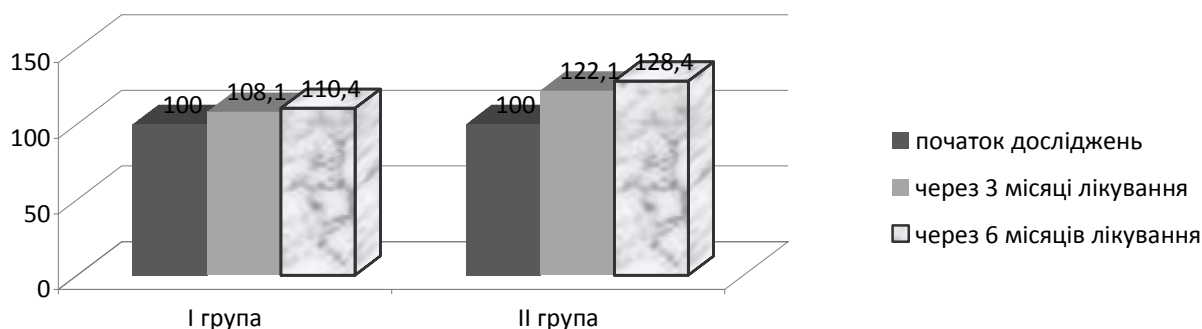


Рис. 4. Динаміка рівня ХС ЛПВГ, %:

### Висновки

У жінок, хворих на ренопаренхіматозну артеріальну гіпертензію з різними клінічними формами ішемічної хвороби серця, виявлено вірогідні відмінності: підвищення атерогенних ліпідних чинників та схильність до надшлуночкових порушень ритму та порушень провідності в порівнянні із групою хворих на ішемічну хворобу серця без ренопаренхіматозної артеріальної гіпертензії. Визначені особливості добової динаміки електрокардіограми та артеріального тиску при ішемічній хворобі серця, поєднаній з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією у жінок похилого віку: зниження циркадного індексу частоти серцевих скорочень з недостатньою варіабельністю артеріального тиску на протязі доби, зміною середньостатистичного добового артеріального тиску "монотонного" характеру, недостатність нічного зниження, переважно діастолічного артеріального тиску, які характеризують їх циркадну реакцію як "non-dipper".

Перебіг ішемічної хвороби серця, поєднаної з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією, у хворих супроводжувався болями після дозованого навантаження у 1,7 разів частіше, ніж у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією та вимагав у 1,3 рази частіше екстреного прийому ліків.

У жінок похилого віку з ішемічною хворобою серця в поєднанні з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією характерною особливістю ліпідного обміну є високий рівень гіпертригліцеридемії та зниження рівню антиатерогенних ліпопротеїдів високої густини.

Застосування в комплексній терапії ішемічної хвороби серця поєднаної з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією у жінок похилого віку комплексного метаболічного препарату Кардонат призводить до стабілізації показників ліпідного обміну, зокрема знижує рівень загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНГ, підвищує вміст ХС ЛПВГ, поліпшує клінічний перебіг ІХС. Це обумовлює доцільність включення препарату Кардонат в схему лікування жінок з даною поєднаною патологією.

### Перспективи подальших досліджень

Враховуючи вище перелічені особливості перебігу та лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з артеріальною гіпертензією, у жінок, актуальним та перспективним є проведення подальших досліджень в

даному напрямку. На основі отриманих результатів досліджень будуть оцінені взаємозв'язки між показниками гемодинаміки, функціонального стану ендотелію, метаболічними параметрами та якістю життя при ішемічній хворобі серця, поєднаній з артеріальною гіпертензією у жінок. Будуть запропоновані та обґрунтовані нові підходи до діагностики та визначена лікувальна тактика ішемічної хвороби серця, поєднаної з артеріальною гіпертензією у жінок.

### Література

1. Барна О.М. Деякі особливості діагностики ішемічної хвороби серця у жінок в період менопаузи / О.М. Барна // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 3. – С.125-128.
2. Верещук Л. Ішемічна хвороба серця у жінок: особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування / Л. Верещук // Рівненський обласний науково-практичний тижневик. – 2007. – № 6. – С.23-27.
3. Дзяк Г.В. Вплив дефіциту естрогенів та замісної гормональної терапії на функцію серцево-судинної системи / Г.В. Дзяк, З.М. Дубоссарська // ПАГ. – 1999. – № 2. – С.77-80.
4. Доборджиндзе Л.М. Метаболические факторы риска у женщин с преждевременной ишемической болезнью сердца / Л.М. Доборджиндзе, А.С. Нечаев, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 1999. – Т.39, № 9. – С.31-39.
5. Ильяш М.Г. Артериальная гипертензия после менопаузы / М.Г. Ильяш, .Г. Несукай // Український кардіологічний журнал. – 1999. – № 2. – С.21-24.
6. Митченко Е.И. Опыт применения препарата Кардонат у больных с артериальной гипертензией и дислипидемией / Е.И. Митченко, В.Ю. Романов // Український медичний часопис. – 2007. – № 5 (61). – С.73-77.
7. Нетяженко В. З. Ішемічна хвороба серця у жінок: особливості факторів ризику / В. З. Нетяженко, О. М. Барна // Український кардіологічний журнал – 2004. – № 1. – С.5-9.
8. Татарчук Т.Ф. Особенности лечения ишемической болезни сердца у женщин / Т.Ф.Татарчук, М.Г. Ильяш // Український кардіологічний журнал - 1998. - №4. - С.16-18.
9. Brochier M.L. Coronary heart disease risk factors in women / M.L. Brochier, P. Arwidson // Eur. Heart J. – 1998. – V.19 (Suppl A). – P.45-52.
10. Douglas P.S. The evaluation of chest pain in women / P.S. Douglas, G.S. Ginsburg // N. Engl. J. Med. – 1996. – V.334, № 20. – P.1311-1315.
11. Jochmann N. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases / N Jochmann, K.Stangl, E.Garbe [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – V.26(16). – P.1585-1595.
12. Smits S.C. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 Update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology / S.C. Smith, S.N. Blair, R.O. Bonow [et. al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2001. – №38. – P. 1581-1583.



### Реферат

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, В СОЧЕТАНИИ С РЕНОПАРЕНХИМАТОЗНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ЖЕНЩИН.

Ефименко А.В., Ярмола Т.И., Пустовойт А.Л.

Ключевые слова: Комбинированная гипOLIпидемическая терапия, ишемическая болезнь сердца, ренопаренхиматозная артериальная гипертензия, дислипидемия.

Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия остаются основными причинами инвалидности и смертности в Украине. В статье приведены современные данные о комбинированной гипOLIпидемической терапии и клинико-биохимических аспектах ишемической болезни сердца в сочетании с ренопаренхиматозной артериальной гипертензией у женщин.

### Summary

EFFECT OF COMBINED HYPOLIPIDEMIC THERAPY ON CLINICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF ISCHEMIC HEART DISEASE ASSOCIATED WITH RENOPARENCHYMAL ARTERIAL HYPERTENSION IN WOMEN

Yefimenko A.V., Yarmola T.I., Pustovoyt A.L.

Key words: combined hypOLIpidemic therapy, ischemic heart disease, renoparenchymal arterial hypertension, dyslipidemia.

Ischemic heart disease and arterial hypertension are the most important causes of disability and death in Ukraine. This article presents the latest approaches on combined hypOLIpidemic therapy, clinical and biochemical features of the coronary heart disease associated with renoparenchymal arterial hypertension in women.

УДК: 616.711 – 002 – 006.33 – 073.48

**Ждан В.М., Іваницький І.В., Некрасов А.М.**

### **МОЖЛИВОСТІ РАНЬОЇ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ АНКІЛОЗУЮЧОГО СПОНДИЛОАРТРИТУ ТА ОСТЕОХОНДРОЗУ ЗА ДОПОМОГОЮ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Міська автозаводська поліклініка м. Кременчука, відділення УЗД діагностики.

*Метою роботи було визначення ультразвукових критеріїв диференціальної діагностики ранніх стадій АС та остеохондрозу поперекового відділу хребта. Нами було обстежено 20 пацієнтів з АС I – II рентгенологічними стадіями захворювання та 22 пацієнти з остеохондрозом хребта. Усі обстежені були чоловіками у віці  $37,2 \pm 3,23$  роки. Ми використовували метод діагностики поперекового міжхребцевого остеохондрозу за допомогою ультрасонографічного дослідження (Кінзерський А.Ю., 2006). При АС нами були виявлені такі ознаки: підвищення ехогенності диска (кільця та ядра) відмічалось у 75% обстежених пацієнтів ( $p < 0,05$ ); фрагментація ядра та поодинокі або множинні гіперехогенні вclusions були виявлені у 65% обстежених пацієнтів ( $p < 0,05$ ); потовщення передньої поздовжньої зв'язки та фіброзного кільця відмічалось у 100% обстежених пацієнтів ( $p < 0,01$ ); виявлення синдесмофітів невеликих розмірів спостерігалось у 55% обстежених пацієнтів ( $p > 0,05$ ). При остеохондрозі були виявлені наступні зміни: фрагментація ядра та поодинокі або множинні гіперехогенні вclusions відмічались у 68,2% обстежених ( $p < 0,05$ ); витончення фіброзного кільця спостерігалось у 77,4% обстежених ( $p < 0,05$ ); розриви фіброзного кільця (у 54,6% обстежених,  $p < 0,05$ ); деформації позвоночного каналу (протрузії, грижі) у 100% обстежених ( $p < 0,01$ ); можливий спонділолістез (у 36,4% обстежених,  $p < 0,05$ ); наявні остеофіти (у 59,2% обстежених,  $p > 0,05$ ).*

**Ключові слова:** анкілозуючий спондилоартрит, остеохондроз, ультразвукова діагностика, диференціально – діагностичні критерії.

Поширеність анкілозуючого спондилоартриту (АС) за різними джерелами складає від 0,2 до 2% населення України [6]. У той же час досить часто (до 50% випадків) ранні стадії цього захворювання розцінюються, як попереково – крижовий радикуліт, остеохондроз хребта[4].

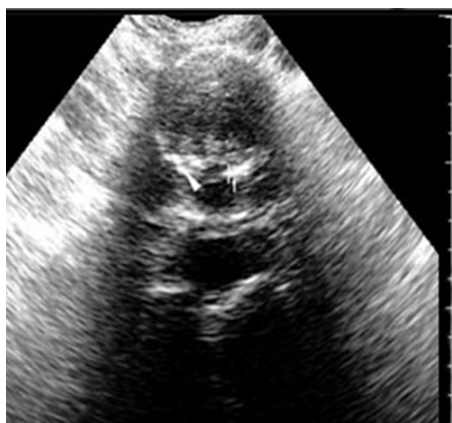
Існуючі методи дослідження на ранніх стадіях розвитку захворювання є недостатньо інформативними [1]. Найбільш інформативним залишається магнітно-резонансна томографія (МРТ), але висока вартість та невелика розповсюдженість томографів обмежують використання цього методу у повсякденній практиці [7].

Серед усіх сучасних методів дослідження хребта саме ультрасонографія є найбільш доступною і може своєчасно допомогти встановити правильний діагноз[3]. Трансабдомінальне дослідження поперекового відділу хребта вперше було описане в 1984 р. L.A. Portela та E. Tolly. Широке впровадження МРТ в клінічну практику в Європі призупинило подальші дослідження в цій сфері [2].

Метою роботи стало визначення ультразвукових критеріїв диференціальної діагностики ранніх стадій АС та остеохондрозу поперекового відділу хребта.

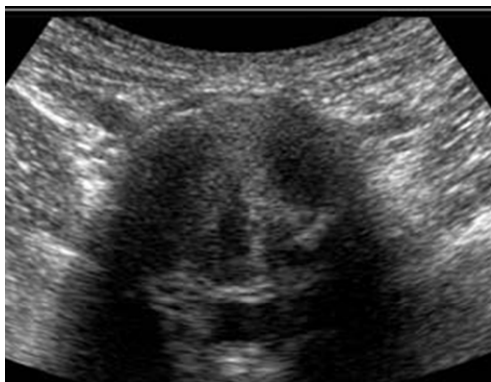
### Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 20 пацієнтів з АС I – II рентгенологічними стадіями захворювання; 22 пацієнти з остеохондрозом хребта. Усі обстежені були чоловіками у віці  $37,2 \pm 3,23$  роки. Діагноз АС встановлювався на основі модифікованих Нью – Йоркських діагностичних критеріїв. Обов'язковим критерієм включення у дослідження вважали характерні зміни ілеосакральних з'єднань за відсутності рентгенологічних змін у поперековому відділі хребта. Діагноз остеохондрозу встановлювався на основі МРТ дослідження хребта[5]. Для вивчення стану міжхребцевих дисків у хворих на АС та хворих з остеохондрозом застосовували метод діагностики поперекового міжхребцевого остеохондрозу за допомогою ультрасонографічного дослідження (Кінзерський А.Ю., 2006)[2]. Обстеження проводили натще, попередньо впродовж 2-3 днів хворі отримували безшлакову дієту, приймали активоване вугілля. Увечері напередодні обстеження хворим проводили очисні клізми. Обстеження виконували в положенні лежачи на спині. Після ідентифікації дисків проводили поша-



Мал.1 Підвищення ехогенності диска з фрагментацією ядра у пацієнта з АС

При остеохондрозі були виявлені наступні зміни: фрагментація ядра та поодинокі або множинні гіперехогенні включення відмічались у 68,2% обстежених ( $p < 0,05$ ); витончення фіброзного кільця спостерігалось у 77,4% обстежених ( $p < 0,05$ ); розриви



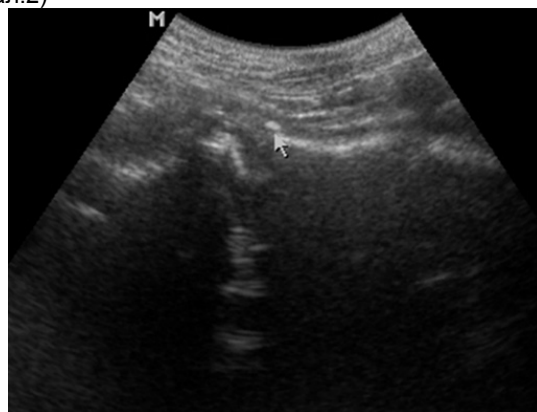
Мал.3 Циркулярна протрузія у хворого з остеохондрозом, відмічаються витончення та розриви фіброзного кільця.

гове ультразвукове сканування міжхребцевих дисків від L5-S1 до L1-L2. Починали дослідження з сагітальної проекції, а потім датчик повертали на 90 градусів в горизонтальну площину та візуалізували диск в аксиальній проекції. Дослідження виконували на апараті Mindray DP 6600 конвексальним датчиком на частоті 3,5 МГц.

Для статистичної обробки даних використовували критерій  $\chi^2$ . Статистично достовірною вважали різницю між групами при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

При АС нами були виявлені такі ознаки: підвищення ехогенності диска (кільця та ядра) відмічалось у 75% обстежених пацієнтів ( $p < 0,05$ ); фрагментація ядра та поодинокі або множинні гіперехогенні включення були виявлені у 65% обстежених пацієнтів ( $p < 0,05$ ) (Мал.1); потовщення передньої поздовжньої зв'язки та фіброзного кільця відмічалось у 100% обстежених пацієнтів ( $p < 0,01$ ); виявлення синдесмофітів невеликих розмірів спостерігалось у 55% обстежених пацієнтів ( $p > 0,05$ ) (Мал.2)



Мал.2 Синдесмофіти у хворих на АС

фіброзного кільця (у 54,6% обстежених,  $p < 0,05$ ) (Мал.3); деформації позвоночного каналу (протрузії, грижі) у 100% обстежених ( $p < 0,01$ ) (Мал.4); можливий спонділолітез (у 36,4% обстежених,  $p < 0,05$ ); наявні остеофіти (у 59,2% обстежених,  $p > 0,05$ ).



Мал.4 Задньо – бічна протрузія у хворого з остеохондрозом.

Отримані дані були узагальнені нами в таблиці 1.

Таблиця 1.

Диференціально – діагностичні ультразвукові ознаки АС та остеохондрозу на ранніх стадіях.

АС	Остеохондроз
Фрагментація ядра та поодинокі або множинні гіперехогенні включення	Фрагментація ядра та поодинокі або множинні гіперехогенні включення
Виразене підвищення ехогенності диска	Диск не зміненої або помірно підвищеної ехогенності
Потовщення передньої поздовжньої зв'язки та фіброзного кільця.	Витончення передньої поздовжньої зв'язки та задньої частини фіброзного кільця.
Синдесмофіти невеликих розмірів	Крайові остеофіти, виражені за умов нестабільності
	Спондилолістез
	Розриви фіброзного кільця
	Деформації позвоночного каналу, наявність протрузій, гриж.

### Висновки

1. УЗД є високоінформативним методом у диференціальній діагностиці АС та дегенеративних захворювань хребта;

2. Запропонована методика диференціальної діагностики доступна, неінвазивна, відсутнє променеве навантаження на пацієнта;

3. Можливе використання методу у якості скринінгового методу та для динамічного спостереження за хворими.

Перспективами подальших досліджень є вивчення динаміки змін міжхребцевих дисків у хворих з АС в залежності від стадії захворювання.

### Література

1. Арабабова Э.Р. Анкилозирующий спондилартрит / Э. Р. Арабабова // Русский медицинский журнал. – 1999. - №6. – С.38–42.

2. Кинзерский А.Ю. Ультразвуковая диагностика остеохондроза позвоночника / Кинзерский А.Ю. – Челябинск : Прометей, 2006. – 122 с.
3. Полулях М.В. Ультрасонографічне дослідження дисків поперекового відділу хребта у хворих на анкілозівний спондилоартрит / М.В. Полулях, Г.Я. Вовченко // Український ревматологічний журнал. – 2002. - №4(10) - С. 56–58.
4. Свінціцький А.С. Ревматичні хвороби та синдроми / А. С. Свінціцький, О. Б. Яременко, О. Г. Пузанова, Н. І. Хомченкова – К. : Книга плюс, 2006. – 690 с.
5. Тюрников В.М. Дегенеративно–дистрофические поражения позвоночника: диагностика, клиника и лечение / В.М. Тюрников // Русский медицинский журнал – 2008. - Т.16, №26 – С.1739–1746.
6. Фоломеева О.М. Распространенность и социальная значимость ревматических заболеваний / О. М. Фоломеева, Ш. Ф. Эрдес // Доктор. – 2007. - №10. - С.3–12.
7. Эрдес Ш.Ф. Частота и характер боли в нижней части спины среди амбулаторных больных / Ш. Ф. Эрдес, Т. В. Дубинина, Е. А. Галушко // Научно–практическая ревматология. – 2007. - №2. – С.4–7.

### Реферат

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА И ОСТЕОХОНДРОЗА ПРИ ПОМОЩИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ХРЕБТА  
Ждан В.Н., Иваницкий И.В., Некрасов А.Н.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилартрит, остеохондроз, ультразвуковая диагностика, дифференциально – диагностические критерии.

Целью работы было определение ультразвуковых критериев дифференциальной диагностики ранних стадий анкилозирующего спондилартрита (АС) и остеохондроза поясничного отдела хребта. Нами было обследовано 20 пациентов с АС и I – II рентгенологическими стадиями заболевания и 22 пациента с остеохондрозом хребта. Все обследованные были мужчинами в возрасте  $37,2 \pm 3,23$  лет. Мы применяли для диагностики поясничного межпозвоночного остеохондроза ультрасонографическое обследование (Кинзерский А.Ю., 2006). При АС нами были выявлены такие признаки: повышение эхогенности диска (кольца и ядра) отмечалось у 75% обследованных пациентов ( $p < 0,05$ ); фрагментация ядра и единичные или множественные гиперэхогенные включения были выявлены у 65% обследованных пациентов ( $p < 0,05$ ); утолщение передней продольной связки и фиброзного кольца отмечалось у 100% обследованных пациентов ( $p < 0,01$ ); синдесмофиты небольших размеров отмечались у 55% обследованных пациентов ( $p > 0,05$ ). При остеохондрозе были выявлены следующие изменения: фрагментация ядра и единичные или множественные гиперэхогенные включения отмечались у 68,2% обследованных ( $p < 0,05$ ); истончение фиброзного кольца отмечалось у 77,4% обследованных ( $p < 0,05$ ); разрывы фиброзного кольца у 54,6% обследованных,  $p < 0,05$ ; деформации позвоночного канала (протрузии, грыжи) у 100% обследованных ( $p < 0,01$ ); возможный спондилолистез (у 36,4% обследованных,  $p < 0,05$ ); остеофиты (у 59,2% обследованных,  $p > 0,05$ ).

### Summary

POTENTIAL OF EARLY DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS AND OSTEOCHONDROSIS BY ULTRASOUND SCANNING OF LUMBAR VERTEBRAL REGION

Zhdan V.N., Ivanytskyi I.V., Nekrasov A.N.

Key words: ankylosing spondylitis, osteochondrosis, ultrasound scanning, differential diagnostic criteria.

This research was aimed to determine ultrasound criteria for differential diagnosis of early stages of ankylosing spondylitis (AS) and osteoarthritis in lumbar region. We examined 20 patients with AS (I - II radiographic stage of the disease) and 22 patients with vertebral osteochondrosis. All the patients were men aged  $37,2 \pm 3,23$  years. We used the method of US scanning for diagnosing lumbar intervertebral osteochondrosis (Kinzersky A.Y., 2006). Patients with AS were detected to have the following signs: increased echogenicity of intervertebral disks was observed in 75% of the patients ( $p < 0,05$ ); fragmentation of nuclei and single or multiple hyperechoic inclusions were found in 65% of the patients ( $p < 0,05$ ), thickening of the anterior longitudinal ligament and annulus was registered in 100% of the patients ( $p < 0,01$ ); small-sized

syndesmophytes were observed in 55% of the patients ( $p > 0,05$ ). Osteochondrosis was characterized by another signs: the fragmentation of nuclei and single or multiple hyperechoic inclusions were observed in 68,2% of the patients ( $p < 0,05$ ), thinning of the fibrous ring was observed in 77,4% of the patients ( $p < 0,05$ ); breakages of fibrous ring were registered in 54,6% of the patients,  $p < 0,05$ ; deformities of the spinal canal (protrusion, hernias) were observed in 100% of the patients ( $p < 0,01$ ); possible spondylolisthesis (36,4% of the patients,  $p < 0,05$ ); osteophytes (59,2% of the patients,  $p > 0,05$ ).

УДК 616.89-008.441.1-071

Животовська Л.В.

### ОЦІНКА РЕАБІЛІТАЦІЙНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ОСІБ ІЗ ЗАЛЕЖНІСТЮ ВІД АЛКОГОЛЮ

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

*На основі результатів комплексного обстеження 290 пацієнтів з алкогольною залежністю шляхом співставлення та узагальнення клінічних, біологічних та соціальних показників проведена оцінка ступеню вираженості реабілітаційного потенціалу обстежених. Отримані дані слід враховувати при проведенні лікувально-реабілітаційних програм та виборі напрямків психосоціальної реабілітації, профілактики даного контингенту хворих.*

**Ключові слова:** алкогольна залежність, реабілітаційний потенціал, клінічні, біологічні, соціальні фактори

В актуальній проблемі наслідків хронічної алкоголізації питання порушення психосоціальної адаптації мають особливе значення [1]. Відмічається тенденція формування алкогольної залежності в молодому віці, що призводить до зловиясного перебігу хвороби з паралельним зростанням церебрально-органічних розладів, швидким особистісним регресом та соціальною дезадаптацією [2]. Генетично закладені ендogenous та набуті екзогенні радикали при тривалій токсичній дії етанолу змінюють перебіг та патопластику основних синдромів залежності, внаслідок чого вони набувають ознак атиповості [3, 4]. Це актуалізує питання удосконалення лікувально-реабілітаційної роботи з даним контингентом хворих.

Методологія реабілітації базується на парадигмі міждисциплінарної єдності біологічної, соціальної та духовної сутності людини, що змінюється та деформується внаслідок хвороби, і здатної до відновлення при реалізації медико-соціальних програм реабілітації. Система реабілітації послідовно використовує відновлювальний потенціал реабілітаційного середовища та програм в їх взаємодії з принципами реабілітації та реабілітаційним потенціалом пацієнтів. Диференціація хворих із залежністю від алкоголю за рівнями реабілітаційного потенціалу дозволяє проводити реабілітаційно-профілактичну роботу з урахуванням важкості захворювання та медико-соціальних наслідків хронічної інтоксикації етанолом, визначити тривалість та обсяг відповідних заходів [5]. Для індивідуалізації лікувально-реабілітаційних програм необхідно враховувати поєднання клініко-психопатологічних, біологічних та соціальних факторів, що лежать в основі дезадаптації хворих із залежністю від алкоголю [6].

Метою роботи було вивчення співвідношення між клінічними, біологічними і соціальними факторами та формуванням реабілітаційного потенціалу у пацієнтів з психічними та поведінковими розладами внаслідок вживання алкоголю (ППРА).

Для досягнення поставленої мети обстежено 290 хворих з ППРА, всі чоловіки, віком від 20 до 61 років. Всім пацієнтам проводилися клініко-психопатологічні, патопсихологічні, біохімічні та статистичні методи дослідження. Нозологічна діагностика базувалася на критеріях МКХ-10. У 127

(43,8%) пацієнтів діагностовано алкогольні психози: у 102 (80,3%) – стан відміни з делірієм (F10.40 – у 64, F10.41 – у 38), із них 65 (51,2%) осіб в анамнезі вже мали деліріозні стани; у 11 (8,7%) – галюцинаторний розлад (F10.52), у 14 (11,0%) – маячний розлад (F10.51). У 28 (9,7%) пацієнтів був стан відміни з судом (F10.31), у 23 (7,9%) – без судом (F10.30), у 32 (11,0%) – амнестичний синдром (F10.6), деменція (F10.73) та інший стійкий когнітивний розлад (F10.74). У 80 осіб (27,6%) діагностовано ППРА, синдром залежності (F10.20).

Для оцінки пристосувальних можливостей досліджуваних були розглянуті порівняльні соціальні та клінічні показники. Дослідження клініко-соціальних факторів проводилося за допомогою адаптованої анкети, що містить характеристики трудових установок (ТУ), міжособистісних відносин (МВ), кола інтересів (КІ) за 4-бальною шкалою. За ступенем вираженості розглянуто три рівні формування реабілітаційного потенціалу (РП) – високий рівень (відносна адаптація), середній (помірно виражена дезадаптація) та низький (виражена дезадаптація). При цьому високий (I рівень) РП характеризувався переважно клінічними проявами залежності, прагненням пацієнтів зберегти соціальні позиції, зниженням спроможності розв'язувати внутрішні сімейні та виробничі проблеми. При середньому (II рівні) РП в клінічній картині були наявні алкогольні зміни особистості, відмічалася зниження професійного статусу – втрата кваліфікованої професії, постійної роботи, погіршення сімейних стосунків. Низький (III рівень) РП клінічно проявлявся ознаками грубої деградації особистості, наявністю соматичної патології, відмічалася різке погіршення побутових умов, руйнування сімейних зв'язків, втрата кваліфікованих трудових навичок, втрата роботи. Всі пацієнти були розподілені на три групи: в першу групу (I рівень) включено 75 осіб (25,9%), у яких середні показники соціальних факторів були наступними: ТУ – 2,4, МВ – 1,8, КІ – 2,0 балів; в другу (II рівень) – 147 осіб (50,7%) з такими показниками: ТУ – 2,9, МВ – 2,1, КІ – 2,5 балів; в третю (III рівень) – 68 осіб (23,4%) з ТУ – 3,6, МВ – 2,9, КІ – 3,2 бали.

Для визначення інформативності всіх досліджу-



ваних факторів було проведено попарне порівняння обстежених груп. За допомогою t-критерію Стюдента по кожному фактору (змінній) попарно проводилося порівняння трьох груп (I-II, I-III, II-III) і на основі отриманих показників оцінювався ступінь відмінностей між ними. Ваговий коефіцієнт інформативності  $b$ , що виражає ступінь відмінності між групами в балах, формувався на основі рівня достовірності  $p$  ( $p \leq 0,05$ ). Сумарний коефіцієнт  $B \geq 2$  бали свідчив про наявність достовірної інформативності параметра. Глобальний коефіцієнт  $G$  свідчив про достовірність всієї суми параметрів. Для кожної ознаки розраховувалося, як часто вона зустрічається при кожному рівні дезадаптації і якщо показник ( $P$ ) дорівнювався або був вище за порогове значення ( $P_0$ ), це означало, що дана ознака

достовірно пов'язана з певним рівнем РП.

В таблиці 1 наведені дані, що свідчать про інформативність значимих клінічних факторів при попарному порівнянні рівнів РП. Так, тривалість етапу зловживання алкоголем є високоінформативним фактором ( $B=4,0$  бали) в плані формування всіх рівнів РП. Для I рівня дезадаптації була характерна тривалість етапу зловживання до 7 років ( $P=0,66$  при  $P_0=0,4$ ), в середньому  $7,73 \pm 0,47$  років. При II рівні РП – 8-14 років ( $P=0,57$  при  $P_0=0,4$ ), а середня тривалість становила  $10,92 \pm 0,53$  років. При формуванні III рівня РП – більше 15 років від початку зловживання ( $P=0,7$  при  $P_0=0,4$ ) і в середньому становила  $15,52 \pm 0,38$  років.

Таблиця 1

Попарні порівняння рівнів реабілітаційного потенціалу хворих з алкогольною залежністю по значимим клінічним факторам

Фактори	Коефіцієнти інформативності			
	Попарні порівняння (b)			Коефіцієнт B
	A1-A2	A1-A3	A2-A3	
Тривалість етапу зловживання алкоголем	4	4	4	4,0
Стадія захворювання	2	4	4	4,0
Характер сп'яніння	3	4	4	3,67
Наявність змінених форм сп'яніння	4	4	2	3,33
Форми зловживання алкоголем	4	4	4	4,0
Соматичні захворювання на момент обстеження	4	4	0	2,67
Вік формування ААС	4	4	4	4,0
Наявність алкогольних психозів в анамнезі	0	4	4	2,67
Наявність алкогольних психозів при обстеженні	4	4	2	3,33
Тривалість ремісії	4	4	0	2,67
Характер порушень вищих мозкових функцій	4	4	2	3,33
Коефіцієнт інформативності Q	3,36	4,0	2,73	Глобальний коефіцієнт G=3,36

Аналізуючи вплив стадії захворювання на РП, можна відмітити, що серед всіх обстежених найбільш часто діагностувалася II стадія (43,1%,  $P=0,43$  при  $P_0=0,4$ ), що формувало і в цілому було пов'язано з II рівнем РП ( $P=0,49$  при  $P_0=0,4$ ). II-III та III стадія алкогольної залежності була характерна для II та III рівня РП ( $P=0,41$  та  $P=0,59$  відповідно при  $P_0=0,4$ ).

У пацієнтів з I рівнем РП сп'яніння характеризувався ейфоричним настроєм ( $P=0,6$ ), з II – з переважанням розгальмованості поведінки ( $P=0,68$  при  $P_0=0,4$ ). При III рівні РП достовірними були різні варіанти сп'яніння – з переважанням апатії, сонливості ( $P=0,5$ ), плаксивості та слабкодухості ( $P=0,49$ ), цинізму та втратою почуття такту ( $P=0,58$ ), з переважанням суїцидальних тенденцій ( $P=0,57$  при  $P_0=0,4$ ). При парному порівнянні трьох груп даний фактор був високоінформативним ( $B=3,67$  бала). Змінені форми сп'яніння також переважали у пацієнтів з III рівнем РП ( $P=0,61$  при  $P_0=0,4$ ).

"Перемежаюча" форма зловживання, коли на фоні постійного пияцтва спостерігалися періоди особливо інтенсивного зловживання, відмічалася при виражених ступенях дезадаптації (II-III рівні РП:  $P=0,43$  та  $P=0,47$  відповідно при  $P_0=0,4$ ). В цілому у обстежених пацієнтів найбільш характерним було постійне пияцтво з високою толерантністю та "перемежаюче" пияцтво ( $P=0,35$  та  $P=0,31$  при  $P_0=0,3$ ). Наявність соматичних захворювань на момент обстеження ( $P=0,6$  при  $P_0=0,6$ ) в цілому є достовірною ознакою для всіх пацієнтів і пов'язана з формуванням низьких рівнів РП – II ( $P=0,43$  при  $P_0=0,4$ ) та III ( $P=0,47$  при  $P_0=0,4$ ). Для

II рівня РП достовірними ознаками були захворювання серцево-судинної системи ( $P=0,62$ ), гепатити ( $P=0,46$ ), а для III рівня РП – поєднання захворювань різних систем ( $P=0,64$ ), гепатити ( $P=0,42$ ).

Наявність алкогольного абстинентного синдрому до 25 років свідчила про формування III рівня РП ( $P=0,62$  при  $P_0=0,4$ ), 26-35 років – як II ( $P=0,43$ ), так і III рівня РП ( $P=0,4$ ), а у віці 36-45 років – про формування II рівня РП ( $P=0,53$  при  $P_0=0,4$ ). Попарне порівняння трьох груп виявило достатню інформативність впливу наявності алкогольних психозів в анамнезі на рівень дезадаптації ( $B=2,67$  бала). Так, при порівнянні I та III, II та III груп коефіцієнт інформативності (b) дорівнює 4 балам, що свідчить про високу інформативність даного фактора для III рівня РП ( $P=0,7$  при  $P_0=0,4$ ).

Як видно із таблиці, відсутність алкогольних психозів при обстеженні пов'язана із формуванням I рівня РП ( $P=0,52$  при  $P_0=0,4$ ). Наявність алкогольних психозів на момент обстеження, як правило, формує низькі рівні РП (II рівень –  $P=0,51$ , III рівень –  $P=0,42$  при  $P_0=0,4$ ). Даний фактор є інформативним для дезадаптації в цілому ( $B=3,33$ ). Для II рівня РП достовірними ознаками були стан відміни з делірієм без судом ( $P=0,61$ ), алкогольний галюциноз ( $P=0,6$  при  $P_0=0,4$ ), для III рівня РП – стан відміни з делірієм з судомами ( $P=0,72$ ), алкогольний параноїд ( $P=0,42$  при  $P_0=0,4$ ).

Важливим показником дезадаптації є тривалість ремісії. Попарне порівняння трьох груп виявило достатню інформативність даного фактора ( $B=2,67$  бала), особливо для формування I та II рівня РП. Так, тривалість ремісії 2-4 місяці була достовірною при II рівні

( $P=0,48$ ) та III рівні РП ( $P=0,4$  при  $Po=0,4$ ), 5-6 місяців – також при II ( $P=0,47$ ) та III рівні ( $P=0,4$  при  $Po=0,4$ ).

Інтерес представляють дані впливу характеру порушень вищих мозкових функцій на формування того чи іншого рівня РП. В цілому, при попарному порівнянні цей фактор був достатньо інформативним ( $B=3,33$  бала). Наявність порушень слухо-моторних координацій при дослідженні ( $P=0,7$  при  $Po=0,6$ ) в цілому є достовірною ознакою для всієї групи обстежених пацієнтів з ППРА і взаємозв'язано з формуванням низьких рівнів РП: II рівня ( $P=0,45$ ) та III рівня ( $P=0,4$  при  $Po=0,4$ ). Аналізуючи вплив порушень пам'яті на формування РП, слід відмітити, що для всіх обстежених пацієнтів порушення слухо-мовної пам'яті є достовірною ознакою ( $P=0,44$  при  $Po=0,4$ ), що була характерна для II та III рівня РП ( $P=0,4$  та  $P=0,43$  відповідно, при  $Po=0,4$ ). Порушення оптико-просторової пам'яті впливали на формування II рівня РП ( $P=0,51$  при  $Po=0,4$ ). Також достовірними для всієї групи обстежених пацієнтів були порушення оптико-просторового гнозису ( $P=0,4$  при  $Po=0,3$ ), які були характерні для III рівня РП ( $P=0,48$  при  $Po=0,4$ ). Для II рівня РП достовірними ознаками були порушення зорового ( $P=0,53$ ) та тактильного гнозису ( $P=0,56$  при  $Po=0,4$ ). При аналізі порушень праксису виявлено, що інформативними для всіх пацієнтів були порушення динамічного ( $P=0,33$ ) та конструктивного праксису ( $P=0,3$  при  $Po=0,3$ ). При цьому для II рівня РП достовірними ознаками були порушення всіх видів праксису: просторового ( $P=0,46$ ), динамічного ( $P=0,44$ ) та конструктивного ( $P=0,4$  при  $Po=0,4$ ). Для III рівня РП достовірними виявилися порушення динамічного ( $P=0,4$ ) та конструктивного ( $P=0,4$ ) праксису. Саме ці ознаки впливали на формування найбільш низьких рівнів дезадаптації.

Виокремлюючи параметри біологічного діапазону (таблиця 2), слід зазначити, що кожна біологічна ознака є частиною соціального та клінічного компоненту особистості.

**Таблиця 2**  
Попарні порівняння рівнів реабілітаційного потенціалу хворих з алкогольною залежністю по значимим біологічним факторам

Фактори	Коефіцієнти інформативності (в балах)			Коефіцієнт інформативності В
	I-II	II-III	I-III	
Вік при дослідженні	0	4	3	2,33
Спадковість	4	3	4	3,67
Преморбідні особливості	1	2	3	2,0
Стан вуглеводного обміну	2	2	3	2,33
Сумарний коефіцієнт Q	1,75	2,75	3,25	G=2,58

Попарне порівняння 3-х груп виявило, що вік як біологічний фактор є в цілому інформативним ( $B=2,33$  бала). Найбільш достовірним в плані формування алкогольної залежності був період 35-44 роки ( $P=0,49$  при  $Po=0,3$ ), тобто найбільше працездатний вік, який пов'язаний із формуванням II рівня РП.

При оцінці впливу обтяженої спадковості були враховані всі випадки психічних та наркологічних захворювань у рідних та близьких родичів, що дає уявлення про сімейну психопатологію та наявність алкогольної та наркотичної залежності серед родичів пацієнтів.

При попарному порівнянні груп виявлено, що спадковість є високоінформативним фактором ( $B=3,67$  бала). Необтяжена спадковість відмічалася у 39,3% пацієнтів і була відносно сприятливою ознакою, так як була достовірно пов'язана з I рівнем РП ( $P=0,62$  при  $Po=0,4$ ). Спадкова обтяженість психічними захворюваннями та поєднанням різної патології також формувала низькі рівні РП – II ( $P=0,61$  та  $P=0,4$  відповідно, при  $Po=0,4$ ) та III ( $P=0,53$  при  $Po=0,4$ ).

Розглядаючи вплив преморбідних особливостей особистості на РП, слід відмітити, що даний фактор є в цілому інформативним ( $B=2,0$  бала). Наявність астеничних рис особистості сприяло формуванню III рівня РП ( $P=0,54$  при  $Po=0,4$ ), а дистимічних рис – II ( $P=0,45$ ) та III рівня ( $P=0,43$ ).

Вивчення порушень вуглеводного обміну на моделі функціонального стану піруватдегідрогеназної (ПДГ) системи показало, що ПДГ-недостатність та дезінтеграція процесів гліколізу та глюконеогенезу були пов'язані з формуванням низьких рівнів РП – II та III. Так, для II рівня РП достовірними ознаками були ПДГ-нормотолерантність, асоційована з B1-вітамінною недостатністю ( $P=0,45$  при  $Po=0,4$ ), ПДГ-гіпертолерантність, асоційована із гіперінсулінізмом ( $P=0,42$ ), піровиноградний діабет компенсований ( $P=0,42$ ) та піровиноградний діабет із B1-вітамінною недостатністю ( $P=0,4$ ). Для III рівня РП достовірними показниками виявилися ПДГ-нормотолерантність, асоційована із інсулінорезистентністю у циклі Корі ( $P=0,48$  при  $Po=0,4$ ), контрінсулярна недостатність ( $P=0,6$ ), піровиноградний діабет із B1-вітамінною недостатністю ( $P=0,4$ ) та загальна гіпотолерантність, що свідчить про виражену недостатність ПДГ-системи ( $P=0,66$ ). Аналіз біологічних факторів, які взаємозв'язані з формуванням того чи іншого рівня РП, показав достатню інформативність як окремих ознак, так і всієї їх суми ( $G=2,58$ ).

Формування та розвиток алкогольної залежності, а також адаптаційні можливості пацієнтів, залежать не тільки від клінічних та біологічних факторів, а і від соціальних. Ступінь впливу соціальних факторів (таблиця 3) вивчався по 7 параметрам, які виявилися достовірно значимими ( $G=2,71$ ).

**Таблиця 3**  
Попарні порівняння рівнів реабілітаційного потенціалу хворих з алкогольною залежністю по значимим соціальним факторам

Фактори	Коефіцієнти інформативності (в балах)			Коефіцієнт інформативності В
	I-II	II-III	I-III	
Освіта	1	2	3	2,0
Сімейний стан	2	3	3	2,67
Соціальний статус	3	0	3	2,0
Перше вживання алкоголю	3	2	4	3,0
Вік початку зловживання алкоголем	4	1	2	2,33
Обсяг необхідної медичної допомоги	4	4	4	4,0
Причини звернення за медичною допомогою	4	2	3	3,0
Сумарний коефіцієнт Q	3,0	2,0	3,14	G=2,71

При попарному порівнянні трьох груп пацієнтів з різними рівнями РП інформативність такого фактора,

як показник освіти, є достатньо помітною ( $B=2,0$  бали). Для II рівня РП достовірно взаємозв'язаною була середня освіта ( $P=0,4$ ), середня спеціальна ( $P=0,45$ ) та незакінчена вища, ( $P=0,56$  при  $Po=0,4$ ). Більшість осіб, які не закінчили середню освіту внаслідок різних причин, в тому числі і у зв'язку із зловживанням алкоголем, склали групу з III рівнем РП ( $P=0,69$  при  $Po=0,4$ ). Середня освіта також була достовірною для III рівня РП ( $P=0,4$ , при  $Po=0,4$ ).

Для II рівня РП були характерні різні показники сімейного стану. Серед пацієнтів з II рівнем РП були неодружені ( $P=0,41$ ), у повторному шлюбі ( $P=0,44$ ), розлучені ( $P=0,4$  при  $Po=0,4$ ). Для III рівня РП достовірними показниками були розлучення ( $P=0,41$ ) та повторні шлюби ( $P=0,7$  при  $Po=0,4$ ). Слід відмітити, що виражена дезадаптація пов'язана з нестабільними сімейними відносинами, наслідками чого були повторні шлюби та розлучення. В комплекс факторів, які можна назвати факторами зовнішнього середовища, входить і така ознака, як соціальний статус. Серед пацієнтів з низькими рівнями РП були такі, що не працювали, не мали постійної роботи або отримували пенсію по інвалідності. Так, такий фактор, як відсутність роботи був пов'язаний з формуванням II рівня ( $P=0,41$ ) та III рівня РП ( $P=0,4$  при  $Po=0,4$ ), відсутність постійної роботи – II-III рівня ( $P=0,46$  та  $P=0,41$  відповідно, при  $Po=0,4$ ).

При дослідженні віку першого вживання алкоголю встановлено, що цей фактор при попарному порівнянні є достатньо інформативним ( $B=3,0$  бали). Так, вік 17-20 років є в цілому достовірним фактором ( $P=0,39$  та  $P=0,34$  відповідно, при  $Po=0,3$ ) і свідчить про те, що цей вік є досить ризикованим для початку вживання алкоголю. Початок вживання алкоголю у віці до 14 років формує низький III рівень РП ( $P=0,67$  при  $Po=0,4$ ), у віці 15-16 років – II ( $P=0,4$  при  $Po=0,4$ ) та III рівні РП ( $P=0,43$  при  $Po=0,4$ ), у віці 17-18 років – II рівень ( $P=0,42$  при  $Po=0,4$ ). Важливість попереднього фактора підкреслює і вік початку зловживання алкоголем. Так, зловживання алкоголем у віці після 20 років пов'язано з формуванням I рівня РП ( $P=0,54$  при  $Po=0,4$ ), а в діапазоні 19-20 років – II рівня ( $P=0,49$  при  $Po=0,4$ ). Формування зловживання алкоголем у віці 17-18 років впливало на формування більш виражених рівнів РП – II ( $P=0,42$ ) та III ( $P=0,4$ ), а у віці 15-16 років – на формування III рівня РП ( $P=0,66$  при  $Po=0,4$ ).

Формування того чи іншого рівня РП, безумовно, залежить від своєчасності, адекватності та повноти медичної допомоги, що надається пацієнту. Так, 31,4% пацієнтів раніше лікувалися стаціонарно і по-

требували стаціонарного лікування ( $P=0,31$  при  $Po=0,3$ ). Переважно це були особи із III рівнем РП ( $P=0,64$  при  $Po=0,4$ ). Підтримуючу терапію в диспансері отримували 40,7% хворих і більшість з них мали II рівень РП ( $P=0,57$  при  $Po=0,4$ ). У 43,7% пацієнтів причиною звернення за медичною допомогою був психоз і даний фактор в цілому є достовірним ( $P=0,44$  при  $Po=0,3$ ) та пов'язаний з II та III рівнем РП ( $P=0,51$  та  $P=0,42$  відповідно, при  $Po=0,4$ ). Такий показник, як наявність абстиненції, був достовірним для II рівня РП ( $P=0,48$  при  $Po=0,4$ ). Установка на лікування, хоч і була достовірною в плані формування I рівня РП ( $P=0,59$  при  $Po=0,4$ ), але відмічалася у невеликої кількості пацієнтів (11,0%). Слід відмітити, що всі соціальні фактори мали достовірну різницю між виділеними групами: I-III група –  $Q=3,14$ , I-II –  $Q=3,0$ , II-III –  $Q=2,0$ .

Таким чином, проведене дослідження показало, що важливе значення у формуванні психосоціальної дезадаптації хворих з алкогольною залежністю має сукупність характеристик, пов'язаних як з психічним станом, так і з параметрами біологічного діапазону та соціальними факторами. Наведені ознаки можна розцінювати як показники зниження адаптаційних можливостей у обстежених пацієнтів, при цьому важкість клінічних проявів хвороби та ступінь порушення соціальної адаптації не завжди співпадають. Отримані дані мають прогностичне значення і можуть бути враховані при проведенні комплексу лікувально-реабілітаційних та психопрофілактичних заходів.

### Література

1. Табачников С.І. Проблеми наркозалежності та аспекти сучасної медико-соціальної допомоги / С.І.Табачников [та ін.] // Архів психіатрії. – 2009. – Т. 15, №2 (57). – С.83-87.
2. Битенский В.С. Клинико-психопатологические аспекты трансформации аддитивного поведения в условиях "Информационного взрыва" / В.С.Битенский, К.В.Аймедов, В.А.Пахмурный // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – Одеса, 2006. – №1. – С. 161-167.
3. Slutske W.S. Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men / W.S. Slutske [et al.] // Archives of general psychiatry. - 2000. - №57. - P. 666-673.
4. Сосин И.К. Эндозология и ее прикладные аспекты в клинике алкоголизма / И.К. Сосин [та ін.] // Международный медицинский журнал. – 2000. - Т.6, №2. – С.82-85.
5. Дудко П.Н. Реабилитация наркологических больных / П.Н.Дудко – В кн. : Руководство по наркологии / Под ред. Н.Н. Иванца. – М. : Медпрактика-М, 2002. – Т. II. – С.223-270.
6. Оруджев Н.Я. Факторы, влияющие на формирование дезадаптации у лиц, перенесших алкогольные психозы / Н.Я. Оруджев, Е.А. Тараканова // Архів психіатрії. – 2002. – №4 (31). – С.102-104.

### Реферат

#### ОЦЕНКА РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА У ЛИЦ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ АЛКОГОЛЯ

Животовская Л.В.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, реабилитационный потенциал, клинические, биологические, социальные факторы

На основе результатов комплексного обследования 290 пациентов с алкогольной зависимостью путем сопоставления и обобщения клинических, биологических и социальных показателей проведена оценка степени выраженности реабилитационного потенциала обследуемых. Полученные данные следует учитывать при проведении лечебно-реабилитационных программ и выборе направления психосоциальной реабилитации и профилактики данного контингента больных.

### Summary

#### ESTIMATION OF REHABILITATION POTENTIAL IN PERSONS WITH ALCOHOLIC ADDICTION

Zhyvotovska L.V.

Key words: alcoholic dependence, rehabilitation potential, clinical, biological, social factors.

On the basis of results obtained due to complex inspection of 290 patients with alcoholic dependence by comparison and generalization of clinical, biological and social indices it was possible to estimate the degree of intensity and effectiveness of rehabilitation potential for the above-mentioned patients. These findings should be taken into account during the carrying out therapeutic and rehabilitation programs and choosing the approach for psychological and social rehabilitation and prophylaxis for these patients.

УДК 616.72-002.77/78-08:616-056.5

Капустянська А.А.

#### КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕННЯ ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Питання вивчення біологічних ефектів фетоплацентарних тканин, які використовують у клітинній терапії та їхньої патогенетичної ролі в корекції основних ланок подагричного артриту з ожирінням стали основою для проведення даного дослідження. Комплексне лікування загострення подагричного артриту у хворих з ожирінням шляхом використання препарату «Кріоцелл – кріоекстракт плаценти» достовірно призводить до коригування андрогенного дисбалансу, шляхом досягнення норм рівня тестостерону крові, більш динамічного зменшення рівня сечової кислоти, загального холестерину, глюкози крові, забезпечує значне поліпшення функціональної активності суглобів, достовірного відновлення нормальної маси тіла, покращує якість життя хворих на подагричний артрит з ожирінням.*

**Ключові слова:** подагричний артрит, ожиріння, «Кріоцелл – кріоекстракт плаценти».

*Робота є фрагментом комплексної НДР «Експериментально-морфологічне вивчення кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан внутрішніх органів» № державної реєстрації 0108U001572.*

Подагра – хронічне прогресуюче захворювання, пов'язане з порушенням пуринового обміну, яке характеризується підвищенням сечової кислоти в крові і відкладенням в тканинах опорно-рухового апарату і внутрішніх органах натрієвої солі сечової кислоти (уратів) з розвитком рецидивуючого гострого артриту і утворенням подагричних вузликів (тофусів) [1]. На даний час уявлення про подагру поєднують в собі різноманітність клінічних проявів порушення обміну сечової кислоти: від прямої пошкоджуючої дії на суглоби і ниркову тканину до опосередкованої – через погіршення дефектів ліпідного та вуглеводного обміну. Зв'язок подагри з ожирінням також включає дисліпідемію, ранній атеросклероз, ішемічну хворобу серця, порушення гемостазу, мікроальбумінурію. Останніми роками широко обговорюється проблема взаємозв'язку порушеного обміну пуринів з гормональним дисбалансом при чоловічій подагрі. Встановлено, що у чоловіків, хворих на подагру, знижується синтез тестостерону. За даними Масачусетського дослідження літніх чоловіків рівень біодоступного тестостерону починає знижуватися вже з 30-35 років зі швидкістю близько 2-3% на рік, а загального - з 50-55 років на 0,8-1,6% на рік.

Одже, подагричний артрит, маючи хронічний перебіг, в поєднанні з ожирінням та андрогенним дисбалансом, обмежує працездатність та знижує якість життя чоловіків [8, 10].

Оптимізація лікування хворих на подагричний артрит з ожирінням залишається актуальною задачею [6, 7]. Останнім часом відбувається значний прогрес у розробці нових медичних технологій із використанням клітинної терапії в поєднанні з генно-інженерною модифікацією, що відкриває нові можливості в терапії хронічних захворювань [2].

Сучасні фармакологічні засоби, на жаль, не завжди виправдовують наші надії, особливо при тривалому перебігу захворювання, порушеннях обміну речовин та інших патологічних станах, обумовлені комбінацією різних захворювань у одного пацієнта. Сутність клітинної і тканинної терапії полягає в активації компенсаторних ресурсів пошкоджених клітин і тканин, стимуляції нових механізмів відновлення і регенерації, заміщення втрачених структур і функцій організму, органа, тканини [9, 11].

Механізм дії кріоконсервованих життєздатних біопрепаратів полягає у збереженні після відігріву повноцінності клітин і тканин і/або біологічно активних речовин природного походження, що містяться в них, які мають різнонаправлену фармакологічну дію. Перевагою використання тканинних та клітинних біопрепаратів є те, що пацієнт отримує ряд біологічно активних збалансованих сполучень природного походження, які здатні впливати на різні сторони метаболізму організму в цілому, а також на клітини, що здатні виконувати замісні функції [11].

Морфологічні й експериментальні дані дозволяють констатувати, що при застосуванні кріоконсервованого екстракту плаценти виникає стимуляція ендокринних органів, тканини печінки, поліпшення трофіки серцево-судинної системи, нормалізація обмінних процесів в організмі, підвищення репаративної здатності тканин. Тканинні препарати легко проникають крізь клітинні мембрани та біологічні бар'єри, в результаті чого швидко здійснюється повнота їх фармакологічного ефекту. В клінічній практиці застосовують різноманітні види кріоконсервованих фетоплацентарних тканин та їх композиції для лікування захворювань. Значний позитивний досвід накопичений в лікуванні цукрового діабету, клімактеричного синдрому, корекції ендок-



ринних порушень, пов'язаних з наслідками оперативних втручань на ендокринних та репродуктивних органах [2]. Кріоконсервований екстракт плаценти застосовують для лікування дифузних процесів в печінці, ІХС, регресу атеросклеротичного процесу, для регенерації кісткової тканини [2, 9, 11].

В зв'язку з цим безсумнівно наукову та клінічну зацікавленість викликає використання кріоконсервованої фетоплацентарної тканини «Кріоцелл – кріоекстракту плаценти» в якості коригуючого засобу при гіперурикемії у хворих з ожирінням з метою стабілізації пуринового, ліпідного, вуглеводного обміну та андрогенного дисбалансу.

Питання вивчення біологічних ефектів фетоплацентарних тканин, які використовують у клітинній терапії, та їхньої патогенетичної ролі в корекції основних ланок подагричного артриту у хворих з ожирінням стали основою для проведення даного дослідження.

Метою дослідження стало визначення ефективності препарату «Кріоцелл – кріоекстракт плаценти» в комплексному лікуванні загострення подагричного артриту у хворих з ожирінням.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводились на базі поліклінічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні та Полтавської філії ДП «МНЦ кріобіології і кріомедицини НАН, АМН та МОЗ України». Під нашим спостереженням знаходилось 107 чоловіків, хворих на подагричний артрит з ожирінням, віком від 32 до 73 років включно. Діагноз подагричного артриту встановлювався на підставі класифікаційних критеріїв Wallace S. (1977). Ожиріння визначали за допомогою індекса маси тіла (співвідношення ваги в кілограмах та квадрату зросту пацієнта в метрах ( $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{ріст}^2 (\text{м}^2)$ ). Антропометричні виміри з наступним розрахунком  $IMT$  дозволили розділити всіх хворих таким чином: переважали хворі з 1 ступенем ожиріння ( $IMT$  від 30 до  $34,99 \text{ кг/м}^2$ ) - 67,29%, 2 ступінь ( $IMT$  від 35 до  $39,99 \text{ кг/м}^2$ ) мали 15,89% пацієнтів, 3 ступінь ( $IMT < 40 \text{ кг/м}^2$ ) - 3,74%, а 13,08% хворих були з надмірною масою тіла ( $IMT$  від 25 до  $29,99 \text{ кг/м}^2$ ). За співвідношенням окружності талії до окружності стегон переважав абдомінальний тип ожиріння.

Всі пацієнти були розподілені на дві групи. Першу групу склали 52 хворих на подагричний артрит з ожирінням, яким крім базисної терапії додатково вводили «Кріоцелл – кріоекстракту плаценти». Препарат «Кріоцелл – кріоекстракт плаценти» являє собою рідку фракцію з плаценти, об'ємом 1,8 мл, виготовлений в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків. Кожна суспензія знаходиться в спеціальному герметичному контейнері, що має відповідне маркування і паспорт та зберігається в рідкому азоті при температурі  $-196^\circ\text{C}$ . Контейнер доставляють в переносному посуді Дьюара з рідким азотом. Відігривають біопрепарат в умовах, що забезпечують стерильність при відкриванні. Контейнер занурюють у воду при температурі  $37 - 40^\circ\text{C}$  до повного відігривання. Відкривають із дотриманням правил асептики і антисептики. Строк після відігриву матеріалу і до його використання не повинен перевищувати 45 хвилин [9, 11]. Препарат в асептичних умовах вводили внутрішньом'язово в дозі 1,8 мл 1 раз на добу, через день, тричі.

Всім пацієнтам після тканинної і клітинної терапії рекомендовано дотримуватися дієти № 6 - 8 за Певзнером.

До другої групи, яким проводили виключно

традиційну фармакотерапію, ввійшли 55 хворих на подагричний артрит з ожирінням.

Базисна терапія, яку одержували хворі на подагричний артрит з ожирінням, складалась з прийому нестероїдного протизапального препарату – ксефокам в дозі 16 мг на добу, урикодепресивного препарату – алопуринол в дозі 100 мг на добу, статин – аторвакард 10 мг на добу, гіпоглікемічний препарат – метморфін 180 мг на добу, сартан - валсартан в дозі 160 мг на добу.

Для визначення ефективності лікування оцінювали клінічні дані та результати лабораторних методів дослідження.

Вміст сечової кислоти, загального холестерину, рівень глюкози, тестостерону у плазмі крові всім хворим визначали за допомогою наборів реагентів складних діагностичних виробництва HUMAN (Germany) на автоматичних біохімічних аналізаторах «Super-Z» (Японія), «Сапфір-400» (Японія), Bio-Tek (США). Відповідно до норм, розроблених Міжнародною Федерацією Клінічної Хімії (МФКХ, IFCC), у чоловіків верхня допустима межа рівню сечової кислоти в плазмі крові сягає  $420 \text{ мкмоль/л}$  [3, 5]. Згідно рекомендацій Асоціації по атеросклерозу верхня допустима межа загального холестерину в плазмі крові -  $5,2 \text{ ммоль/л}$ . Верхня допустима межа глюкози –  $5,5 \text{ ммоль/л}$ . Рівень тестостерону для здорових чоловіків  $12,3 - 38,3 \text{ нмоль/л}$ .

До початку лікування «Кріоцелл – кріоекстракту плаценти» у всіх хворих була встановлена відсутність алергічних реакцій.

### Результати досліджень

Після проведеного лікування в обох групах відмічалась позитивна динаміка досліджуваних показників. Спостереження засвідчили, що комплексне лікування із застосуванням «Кріоцелл – кріоекстракту плаценти» має суттєві переваги в порівнянні з традиційним, а саме: серед хворих 1 групи позитивний клінічний ефект досягнуто у 97,2 % випадках, а серед хворих 2 групи, яким проводили стандартну терапію – у 94,8% випадках.

Клінічне покращення у хворих на подагричний артрит проявлялось зменшенням деформації та дефігурації суглобів, відновленням м'язової сили, зменшенням болю в суглобах, що оцінювали за шкалою ВАШ (Візуально аналогова шкала, являє собою пряму лінію довжиною 10 см (100 мм). Початкова точка лінії вказує на відсутність болю і позначається як - 0, потім - слабкий, помірний, сильний і закінчується нестерпним болем - 10).

В результаті комплексного лікування із застосуванням ККЕП у 19,23% хворих відновлена нормальна маса тіла, а у 80,77% хворих досягли стабілізації ваги.

Водночас із клінічним покращенням зафіксовано позитивну динаміку лабораторних показників активності процесу. А саме, у хворих 1 групи вже після другого внутрішньом'язового введення препарату «Кріоцелл – кріоекстракт плаценти» відмітили більш стрімке зниження рівня сечової кислоти, порівняно із показниками у хворих 2 групи. Водночас, із зниженням рівня сечової кислоти досягли достовірного коригування андрогенного дисбалансу шляхом нормалізації показника рівня тестостерону крові.

Незалежно від попередніх методів лікування подагричного артриту у хворих з ожирінням, шляхом використання препарату «Кріоцелл – кріоекстракт пла-

центи» в комплексному лікуванні всіх 52 пацієнтів, досягли більш швидшого усунення проявів больового

синдрому при загостренні подагричного артриту у хворих з ожирінням.

Таблиця 1  
Зміни клініко-лабораторних показників у хворих 1-ї та 2-ї груп

Показник	1 група (з ККЕП)		2 група (базисна терапія)	
	До лікування	Через 4 тижні від початку лікування	До лікування	Через 4 тижні від початку лікування
Больовий індекс, бали	9,8±4,2	2,7±1,8	9,6±3,7	4,1±2,1
Сечова кислота, мкмоль/л	768,1±6,41	378,1±8,21*	770,1±6,91	419,1±9,21*
ШОЕ, мм/год	35,5±1,2	15,96±1,9	38,0±1,3	22,12±2,7
СРБ, мм	3,0±0,2	1,66±0,3	2,9±0,1	2,13±0,1
Загальний холестерин, ммоль/л	5,92±0,26	4,49±0,41	5,97±0,29	5,89±0,31
Глюкоза, ммоль/л	7,8±1,2	4,9±1,1	7,8±1,3	6,1±1,1
Тестостерон, нмоль/л	9,93±1,16	14,10±1,41	9,80±1,24	11,12±1,32
САТ, мм.рт.ст.	162,5±2,56	135,8±3,17	159,3±3,46	145,51± 3,32
ДАТ, мм.рт.ст.	109,7±2,89	86,7±2,45	112,1±1,78	94,21±2,73

Примітка: \* $P<0,05$  між показниками до та після терапії

## Висновки

Встановлено: комплексне лікування загострення подагричного артриту у хворих з ожирінням шляхом використання препарату «Кріоцелл – кріоекстракт плаценти» достовірно призводить до коригування андрогенного дисбалансу шляхом нормалізації рівня тестостерону крові, достовірно більш динамічного зменшення рівня сечової кислоти, загального холестерину, глюкози крові, забезпечує значне поліпшення функціональної активності суглобів, достовірного відновлення нормальної маси тіла, покращує якість життя хворих на подагричний артрит з ожирінням.

## Перспективи подальших досліджень

В клітинній терапії подагричного артриту з ожирінням залишається багато невирішених питань, які потребують подальшого вивчення та обґрунтування необхідності застосування методу в широкій клінічній практиці.

## Література

1. Барскова В.Г. Подагра и синдром инсулинорезистентности / В.Г. Барскова // РМЖ. – 2003. – Т. 23, № 11. – С. 30-41.
2. Грищенко В.И. Биологические аспекты эмбрионально-тканевой терапии инсулинзависимого сахарного диабета / В.И. Грищенко, Л.Е. Бобырева, В.Н. Бугаев, В.И. Шепитько

- // Вісн. проблем біології і медицини. – 2002. – Вип. 2. – С. 31-38.
3. Казимирко В.К. Ревматология / В.К. Казимирко, В.М. Коваленко. – Донецк : Заславский А.Ю., 2009. – 443 с.
4. Коваленко В.М. Практичні навички в ревматології / В.М. Коваленко, Н.М. Шуба. – К. : МОПОН, 2008. – 256 с.
5. Насонова Е.Л. Клинические рекомендации и алгоритмы. Ревматология – М. : Влога Медиа. – 2004. – 112 с.
6. Свиницький А.С. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С.Свиницький, О.Б. Яременко – К. : Книга плюс, 2006. – 473 с.
7. Середюк Н.М. Госпітальна терапія / Н.М. Середюк, Є.М. Нейко. – К. : Здоров'я, 2003. – 1176 с.
8. Синяченко О.В. Діагностика, перебіг та лікування метаболічного синдрому у хворих на подагру / О.В. Синяченко, Г.А. Ігнатенко, В.М. Петрова // Укр. Ревматолог. Журнал. – 2007. – №2(28).
9. Шепитько В.І. Структурно-функціональні показники кріоконсервованої плаценти і вплив її трансплантації на морфо-функціональний стан ряду внутрішніх органів. : автореф дис.д-ра мед.наук. – Харків, 2004. – 40 с.
10. Шостак Н.А. Подагра и метаболический синдром // Medicus amicus. – 2008.
11. Юрченко Т.Н. Антиатерогенные эффекты действия криоконсервированной плаценты / Т.Н.Юрченко, И.И.Кондаков // Материалы 3 Всероссийского симпозиума «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии», 25-26 апреля 2007 г. – М., ЦИТО – С. 48-49.

## Реферат

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЯ ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ.

Капустянская А.А.

Ключевые слова: подагрический артрит, ожирение, «Криоцелл – кріоекстракт плаценти».

Вопросы изучения биологических фетоплацентарных тканей, которые применяют в клеточной терапии и их патогенетической роли в коррекции основных звеньев подагрического артрита с ожирением стали основой для проведения данного исследования. Комплексное лечение обострения подагрического артрита у больных с ожирением с применением препарата «Криоцелл – кріоекстракт плаценти» достоверно корригирует андрогенный дисбаланс путем достижения норм уровня тестостерона крови, к более динамическому уменьшению уровня мочевины, холестерина, глюкозы крови, обеспечивает значительное улучшение функциональной активности суставов, достоверному восстановлению нормальной массы тела, улучшает качество жизни больных подагрическим артритом с ожирением.

## Summary

COMPLEX THERAPY OF ACUTE GOUTY ARTHRITIS IN OBESE PATIENTS

Kapustianska A.A.

Key words: gout, obesity, «Croycell - placental cryoextract».

Questions referring to the study of the biological fetoplacental tissues used in cellular therapy and their pathogenetic role in the correction of basic sections of gouty arthritis associated with obesity were the grounds for the present research. The complex treatment of acute gouty arthritis with the application of preparation «Croycell – placental cryo-extract» reliably corrects androgenic imbalance by reaching the normal indices of blood testosterone, leads to more significant dynamic decrease of uric acid, cholesterol, blood glucose, improves functional activity of joints, as well as the life quality of the obsess patients.

УДК[616.36-002:616.98]- 085.281

**Кириченко Т.С., Коваль Т.І.**

## **РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ TOLL - ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА 4 У КЛІНІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ПРИ ВІЛ/ХГС КО-ІНФЕКЦІЇ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

*Враховуючи поліморфізм Asp299Gly гена TLR-4, у статті наведені результати клініко-лабораторного обстеження пацієнтів з моноінфекцією ХГС, ВІЛ/ХГС ко-інфекцією та з'ясована ефективність противірусної терапії ХГС. У хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС при генотипі AG відмічається тяжчий перебіг гепатиту з вираженою активністю. В усіх хворих з генотипом AG була відсутня відповідь на противірусну терапію ХГС.*

**Ключові слова:** ВІЛ, хронічний гепатит С, ко-інфекція, противірусна терапія, toll-подібний рецептор 4.

*Робота є фрагментом НДР академії «Визначення ролі поліморфізму Toll-подібних рецепторів у механізмах розвитку імунітоопосередкованих захворювань» № державної реєстрації 0109U001629.*

### **Вступ**

Активність хронічного гепатиту С (ХГС) зростає паралельно до глибини імунodefіциту і клінічної стадії ВІЛ-інфекції, тому що ко-інфікування ВІЛ сприяє активній реплікації вірусу гепатиту С (ВГС) [1, 2]. Важливо якомога раніше призначати противірусне лікування ХГС всім ВІЛ-інфікованим пацієнтам, які його потребують [3-6].

Toll-like ресептор (TLR) – це рецептори вродженої імунної системи, що відіграють важливу роль у захисті макроорганізму від інфекційних агентів. Вони розпізнають патогени і, активуючись, збільшують локальний синтез прозапальних цитокінів, простагландинів, хемокінів, що запускають механізм реалізації запальної відповіді. Поліморфізм одиничних нуклеотидів (single nucleotide polymorphism- SNP) впливає на індивідуальні особливості імунітету. Відомо, що функціональний поліморфізм генів, відповідальних за розпізнавання патогена і реалізацію початкових етапів запалення, впливає на характер перебігу захисних реакцій і схильність до ряду захворювань. Загальним для функціонального поліморфізму генів TLR є зниження здатності розпізнавання відповідних лігандів, що спричиняє менш виражену активацію клітин після зустрічі з патогенами. Безумовно, наведені дані свідчать лише про схильність індивідуумів з конкретними SNP до того чи іншого захворювання або характеру його перебігу. На сьогодні вивчення поліморфізму генів регуляторних молекул запалення набуває особливої актуальності. Знання їх ролі в патогенезі багатьох захворювань, у тому числі ХГС, разом із досягненнями сучасної геноміки, дозволяє з одного боку прогнозувати ризик розвитку патології або тяжкість її перебігу, з іншого - підібрати специфічну терапію для конкретного пацієнта [7].

Експериментальні дослідження свідчать, що розпізнавання ВГС імунними клітинами відбувається через TLR-4 [8]. Виявлено, що поліморфізм TLR-4 призводить до зростання ризику фіброзу печінки [9]. Існує взаємозв'язок між наявним поліморфізмом TLR4, коли відбувається заміна аспарагінової амінокислоти на гліцинову (Asp299Gly), у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з СД-4 нижче 100 та зростанням ризику виникнення серйозних інфекцій, а також високим вірусним навантаженням, темпом зменшення СД-4 клітин, прогресуванням до СНІДу [10-12]. Однак вплив поліморфізму TLR-4 на перебіг та ефективність противірусної терапії ХГС у ВІЛ/ХГС ко-інфікованих

пацієнтів залишається не з'ясованим.

Мета - з'ясувати клініко-лабораторні характеристики та оцінити ефективність противірусної терапії ХГС у ко-інфікованих пацієнтів залежно від варіантів генотипу TLR-4.

### **Матеріали та методи дослідження**

Для реалізації поставленої мети обстежено 12 ВІЛ/ХГС ко-інфікованих, 29 осіб з моноінфекцією ХГС. Діагноз ВІЛ та ХГС встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) і міжнародної класифікації хвороб печінки (Лос-Анджелес, 1994) та верифікували виявленням специфічних серологічних та молекулярно-біологічних маркерів ВІЛ, ХГС. У всіх пацієнтів з ХГС протягом понад шість місяців виявлялися в крові anti-HCV методом ІФА (тест-системи «DIA-HCV» АТЗТ НВК «Діапрофмед», Україна та НВО «Диагностические системы», Росія) та РНК HCV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (тест-системи «Ампли-Сенс HCV-240s/ВКО-440», Росія). Антитіла до ВІЛ виявлялися в крові методом ІФА (тест-системи Labsistem, Нідерланди). Для визначення поліморфізму Asp299Gly гена TLR-4 проводили аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ-аналіз) методом ПЛР. За віковим, статевим складом та тривалістю інфікування ВГС групи обстежених хворих були рівноцінними, всім проведене загальноклінічне обстеження, проаналізовані дані амбулаторних карт, виконані біохімічні, імунологічні, вірусологічні дослідження. Для лікування ХГС призначався пегінерферон  $\alpha$ -2b (ПЕГ-інтрон) у дозі 1,5 мкг/кг/тиждень підшкірно у комбінації з рибавіріном (Ребетол) у дозі 800-1200 мг залежно від маси тіла та від генотипу ВГС протягом 24-48 тижнів.

Для статистичної обробки результатів використовували параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики. Для пояснення закономірностей змін параметрів та доведення їх зв'язаності застосовували кореляційний аналіз. Відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

### **Результати дослідження та обговорення**

Проведені дослідження показали, що у обстежених виявлялися 2 варіанти генотипу TLR 4 – AA, AG. У хворих на ХГС та ко-інфекцією ВІЛ/ХГС генотипи AA і AG реєструвалися з такою частотою: ХГС – 89,7% та 10,3%, ВІЛ/ХГС – 91,7% та 8,3% відповідно (табл. 1).

**Таблиця 1**  
*Розподіл поліморфізму гена TLR4 Asp299Gly у обстежених, % (n)*

Генотип TLR-4	ВІЛ/ХГС (n=12)	ХГС (n = 29)
AA	91,7 (11)*	89,7 (27)**
AG	8,3 (1)	10,3 (2)

Примітка: \*p1 – в групі хворих ВІЛ/ХГС (p1<0,05),

\*\*p2 – в групі хворих з ХГС (p2<0,05)

Порівняльний аналіз клінічних проявів показав, що у пацієнтів з генотипом AG як при моноінфекції ХГС, так і при коінфекції ВІЛ/ХГС ознаки астено-вегетативного, больового, диспепсичного синдрому

виявлялися стовідсотково, тоді як при генотипі AA – вірогідно рідше: при ХГС – 66,7%, 75%, 48%, при коінфекції ВІЛ/ХГС – 82%, 64 % та 18% обстежених відповідно. Гепатомегалія та спленомегалія достовірно частіше виявлялась у пацієнтів з генотипом AG (табл. 2). Основними клінічними ознаками астено-вегетативного синдрому були загальна слабкість, швидка втомлюваність, періодичний головний біль, зниження працездатності, больового – важкість та біль в правому, лівому підребр'ях, за ходом петель кишечника, диспепсичного – гіркота в роті, зниження апетиту, нудота, пронос.

**Таблиця 2**  
*Клінічна характеристика хворих на початку призначення протівірусної терапії ХГС, % (n)*

Клінічні симптоми/ генотип TLR-4	ВІЛ/ХГС, n=12		ХГС, n=29	
	AA	AG	AA	AG
Астено-вегетативний синдром	82(9)	100 (1)	66,7(18)	100 (2)**
Больовий синдром	64 (7)	100(1)*	75(20)	100 (2)**
Диспепсичний синдром	18 (2)	100 (1)*	48(13)	100(2)**
Гепатомегалія	73(8)	100 (1)	78(21)	100 (2)
Спленомегалія	33,3(4)	100 (1)*	34,5(10)	50 (1)

Примітка: \*p1 – в групі хворих ВІЛ/ХГС (p1<0,05), \*\*p2 – в групі хворих з ХГС (p2<0,05)

При генотипі AG, порівняно з генотипом AA, у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ХГС, спостерігалися більш виражені ознаки цитолітичного синдрому, що підтверджувалося даними кореляційного аналізу -

наявністю достовірних прямих кореляційних зв'язків між генотипом AG і тяжкістю перебігу гепатиту, а також показниками АлАТ, АсАТ і ГГТП (табл. 3).

**Таблиця 3**  
*Лабораторні показники хворих на початку призначення протівірусної терапії ХГС*

Показники/ частота генотипу	ВІЛ/ХГС, n=12		ХГС, n=29	
	AA	AG	AA	AG
Білірубін, мкмоль/л	13,41±6,33	11,37±3,23	15,13±4,32	12,24±3,91
АлАт, Од/л	62±4,21	184±2,03*	54±3,69	88±4,01**
АсАт, Од/л	46±5,82	99±1,05*	42±2,23	73±3,31**
ГГТП, Мо/л	136±5,36	430±3,01*	94±6,41	162±5,2**
Лужна фосфатаза, Мо/л	137±2,01	154±3,37	121±5,21	139±6,47
Тимолова проба, Од	5±1,01	7±2,02	7±2,21	8±3,08

Примітка: \*p1 – в групі хворих ВІЛ/ХГС (p1<0,05), \*\*p2 – в групі хворих з ХГС (p2<0,05)

На фоні протівірусного лікування ХГС у всіх ВІЛ/ХГС ко-інфікованих пацієнтів мало місце зниження кількості СД-4 лімфоцитів, проте клінічних ознак прогресування ВІЛ-інфекції відмічено не було.

Клініко-лабораторні прояви побічної дії протівірусної терапії (ПВТ) достовірно частіше реєстрували у пацієнтів з генотипом AG як при моноінфекції ХГС, так і при ко-інфекції ВІЛ/ХГС (табл.4). Основними проявами побічної дії ПВТ були псевдогрипозний синдром, порушення настрою та сну, зниження маси тіла, поява анемії, лейкопенії.

**Таблиця 4**  
*Клініко-лабораторні прояви побічної дії протівірусної терапії, % (n)*

Небажані прояви	ВІЛ/ХГС, n=12		ХГС, n=29	
	AA	AG	AA	AG
Псевдогрипозний синдром	66,7(8)	100(1)*	75,8(22)	100 (2)**
Порушення настрою	63,6(7)	100(1)*	6,8(2)	100 (2)**
Зниження маси тіла	41,7(5)	100(1)*	10,3(3)	50 (1)**
Порушенням сну	45,5(5)	100(1)*	10,3(3)	50 (1)**
М'язово-суглобові болі	33,3(4)	-	17,2(5)	-
Кашель	16,7(2)	-	6,8(2)	-

Еритема в місці ін'єкції	16,7(2)	-	17,2(5)	-
Випадіння волосся	8,3(1)	-	6,8(2)	-
Анемія, гемоглобін менше 120	8 (66,7)	100(1)*	6 (20,6)	100 (2)**
Тромбоцитопенія, тромбоцити менше 150,0 x 10 <sup>9</sup> /л	4 (33,3)	-	10 (34,5)	-
Лейкопенія, лейкоцити менше 4,0 x 10 <sup>9</sup> /л	9 (75)	100(1)*	9 (31)	50 (1)**

Примітка: \*p1 – в групі хворих ВІЛ/ХГС (p1<0,05), \*\*p2 – в групі хворих з ХГС (p2<0,05)

Особливу увагу заслужив факт, що в усіх хворих з генотипом AG була відсутня відповідь на ПВТ ХГС, в той час, як при генотипі AA ефективність ПВТ для хворих з ВІЛ/ХГС ко-інфекцією та ХГС складала 73 і 66,7 % відповідно (табл. 5).

**Таблиця 5**  
*Ефективність терапії ХГС, % (n)*

Частота генотипу	ВІЛ/ХГС (n=12)	ХГС (n = 29)
AA	73 (8)	66,7 (18)
AG	0*	0**

Примітка: \*p1 – в групі хворих ВІЛ/ХГС (p1<0,05), \*\*p2 – в групі хворих з ХГС (p2<0,05)



## Висновки

1. У хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС при генотипі AG відмічається тяжчий перебіг гепатиту з вираженою активністю.

2. Підвищений ризик неефективного лікування ХГС та побічної дії препаратів, як при моноінфекції ХГС, та і при ко-інфекції ВІЛ/ХГС, може бути пов'язаний з імунodefіцитним станом спадкового характеру в результаті мутацій TLR-4.

## Література

1. Бабій Н.О. Ко-інфекції вірусного генезу у хворих на ВІЛ-інфекцію/ Н.О. Бабій, А. М. Щербінська// Інфекційні хвороби.–2007. – №2. – С.23-26.
2. Грижак І.Г. Особливості уражень печінки у ВІЛ-інфікованих осіб / І.Г. Грижак, Б. М. Дикий, В. Ф. Пюрик// Інфекційні хвороби.–2005. – №3. – С.36-38.
3. Клінічний протокол діагностики та лікування вірусного гепатиту С у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію / [В.Ф. Марієвський, А. О. Боброва, С. М. Антоняк та ін.]. – К.,2009. – 41 с.
4. Rockstroh J.K. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults/ J.K. Rockstroh, S.Bhagani, Y.Benhamou [et al.] // HIV Med. – 2008. – №9. – P.82-88.
5. Кириченко П.Д. Імунна відповідь у хворих на ВІЛ/НСV-коінфекцію/ П. Д. Кириченко// Інфекційні хвороби.–2003. – №1. – С.9-13.

6. Кузнецова А.В. Клинико-иммунологические особенности течения хронической HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков/ А.В. Кузнецова, А. И. Жердева, О. Н. Мисак [и др.] // Инфекционные болезни.– 2006. – №4. – С.37-39.
7. Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С. Симбирцев, А. Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4, №1. – С.3-10.
8. Eid A. Association between toll-like receptor polymorphisms and the outcome of liver transplantation for chronic hepatitis C virus/ A. Eid, R. Brown, C. Paya [et al.] // Transplantation. – 2007. – V.84, №4. – P.511-516.
9. Li Y. Multiple variants in toll-like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection / Y. Li, M. Chang, O. Abar [et al.] // J. Hepatol. – 2009. – V.51, №4. – P.750-757.
10. Papadopoulos A. Association of toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms with increased infection risk in patients with advanced HIV-1 infection / A. Papadopoulos, B. Ferwerda, A. Antoniadou [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2010. – V.51, №2. – P.242-247.
11. Pine S. Polymorphisms in toll-like receptor 4 and toll-like receptor 9 influence viral load in a seroincident cohort of HIV-1-infected individuals / S. Pine, M. McElrath, P. Bochud [et al.] // AIDS. – 2009. – V.23, №18. – P.2387-2395.
12. Pulido I. The TLR4 ASP299GLY polymorphism is a risk factor for active tuberculosis in Caucasian HIV-infected patients / I. Pulido, M. Leal, M. Genebat [et al.] // Curr. HIV Res. – 2010. – V.8, №3. – P.253-258.

## Реферат

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА TOLL - ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 4 В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ВИЧ/ХГС КО-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ  
Кириченко Т.С., Коваль Т.И.

Ключевые слова: ВИЧ, хронический гепатит С, ко-инфекция, противовирусная терапия, toll-подобный рецептор 4. Учитывая полиморфизм Asp299Gly гена TLR-4, в статье приведены результаты клинико - лабораторного обследования пациентов с моноинфекцией ХГС и ВИЧ/ХГС ко-инфекцией, выяснена эффективность противовирусной терапии ХГС. У больных ко-инфекцией ВИЧ/ХГС при генотипе AG отмечается более тяжелое течение гепатита с выраженной активностью. У всех больных с генотипом AG отсутствовал ответ на противовирусную терапию ХГС.

## Summary

ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTOR 4 POLYMORPHISM IN CLINICAL COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C AND EFFECTIVENESS OF THERAPY IN HIV/HCV CO-INFECTED PERSONS

Kyrychenko T.S., Koval T.I.

Key words: HIV-infection, chronic hepatitis C, co-infection, antiviral therapy, toll-like receptor 4.

The paper represents the results of clinical and laboratory investigation of patients with HIV/HCV co-infection and HCV infection who took HCV therapy considering polymorphism Asp299Gly of gene TLR-4. More severe clinical course and no therapeutic effects of HCV were observed in HIV/HCV co-infected persons with AG genotype.

УДК 616.37-002.2

Крилова О.О.

## РІВЕНЬ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА ЙОГО ДИНАМІКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

ДУ «Інститут гастроентерології НАМНУ», м. Дніпропетровськ

У 65 хворих на хронічний панкреатит вивчено показники якості життя за допомогою загального опитувача SF-36 ("Sort Form-36, Healt Status Survey") в динаміці лікування. Встановлено, що захворювання погіршує якість життя хворих, впливаючи на всі рівні життєдіяльності: фізичне, емоційне, рольове, психологічне, соціальне функціонування. Після лікування якість життя хворих істотно поліпшувалась як за показниками фізичного, так і соціального здоров'я; у хворих підвищувався загальний тонус і фізична активність удень, поліпшувалась сон уночі.

Ключові слова: хронічний панкреатит, якість життя

Хронічний панкреатит (ХП) займає в останні роки провідні позиції серед гастроентерологічної патології в зв'язку з тим, що це захворювання прогресує та супроводжується ускладненнями, які ведуть до підвищення смертності, соціальних і професійних проблем [3, 4].

Епідеміологічні дослідження, які проводяться у світі, свідчать про те, що поширеність та захворюваність на ХП зростає протягом останніх десятиліть. В Україні за останні роки поширеність захворювань підшлункової залози (ПЗ) зросла на 118,6%, а захворю-

ваність – на 91,5% [3, 4].

Головною метою консервативної терапії ХП є зменшення або купіювання больового абдомінального синдрому, який значно погіршує якість життя хворих на ХП. Загальновідомо, що характер захворювання, як і відповідь на його лікування, багато в чому залежать від широкого спектра індивідуальних особливостей пацієнта: його фізіологічного, психологічного й емоційного стану.

У цьому зв'язку основною метою терапії хронічного панкреатиту є не тільки купіювання болю та інших симптомів і запобігання розвитку ускладнень захворювання, але й поліпшення самопочуття (якості життя) пацієнтів [1, 7]. Мета лікування – подовжити ремісію захворювання й забезпечити можливість пацієнту тривалий час перебувати в суспільстві, знизити дискомфорт, викликаний хворобою. Одним з найважливіших питань при оцінці будь-якого терапевтичного втручання, особливо у хворих хронічними захворюваннями, стає оцінка пацієнтом якості життя, пов'язаної зі здоров'ям.

На думку експертів ВООЗ, якість життя (ЯЖ) – "це індивідуальне співвідношення положення в житті суспільства в контексті культури й систем цінності цього суспільства із цілями даного індивідуума, його планами, можливостями й ступенем загального невлаштування" [1].

Відповідно до інших визначень ЯЖ – "суб'єктивний показник задоволення людських потреб, ступінь комфортності людини як усередині себе, так і у рамках свого суспільства".

Історія наукового дослідження ЯЖ почалася з 1947 р., коли американський учений D. Karnofsky уперше запропонував нефізіологічні методи оцінки параметрів раку. Наступним значним кроком у цьому напрямку вважається запропонована G. Engel в 1980 р. біопсихологічна модель медицини.

ЯЖ є інтегральним показником, який відображує ступінь адаптації людини до хвороби й можливість виконання нею звичних функцій, що відповідають їй соціально-економічному становищу (табл. 1).

Таблиця 1  
Основні критерії й їх складові, які визначають якість життя

Критерії	Складові
Фізичні	Сила, енергія, втома, біль, дискомфорт, відпочинок, сон
Психологічні	Позитивні емоції, мислення, вивчення, запам'ятовування, концентрація уваги, самооцінка, зовнішній вигляд, негативні переживання
Рівень самостійності	Повсякденна активність, працездатність, залежність від ліків і лікування
Громадське життя	Особисті взаємини, суспільна цінність суб'єкта, сексуальна активність
Навколишнє середовище	Благополуччя, безпека, побут, забезпеченість, доступність й якість медичної й соціальної допомоги, доступність інформатизації, можливість навчання й підвищення кваліфікації, дозвілля, екологія
Духовність	Релігія, особисті переконання

Важливо розуміти, що за допомогою ЯЖ оцінюється не ступінь порушень, а те, як людина переносить захворювання. Так, при патології, яка протікає довгостроково, деякі пацієнти звикають до свого стану і вивчення ЯЖ може показати поліпшення емоційно-психологічного, соціального й фізичного статусу пацієнта, але при цьому захворювання не регресує й навіть може значно прогресувати. Таким чином, багато фахівців вважають функціональний стан індикатором ЯЖ, однак його варто розглядати тільки як здатність індивідуума тепер виконувати завдання або функцію, які повинні мати конкретний результат.

У цей час активно вивчаються можливості використання показників ЯЖ в наступних напрямках: як додатковий критерій при підборі індивідуальної схеми лікування; для визначення ступеня важкості стану хворого; для оцінки результатів лікування; з метою всебічного клінічного аналізу нових препаратів. Крім того, параметри якості життя можуть бути особливо інформативними при вивченні ефективності заходів щодо первинної або вторинної профілактики.

Методи вивчення ЯЖ ґрунтуються на визначенні пацієнтом рівня свого благополуччя у фізичних, психічних, соціальних й економічних відносинах. Всі ці компоненти можуть бути проаналізовані окремо або в цілому за допомогою різних анкет, тестів, шкал, індексів.

Існуючі опитувачі можуть бути розділені на неспецифічні (загального типу), тобто застосовувані незалежно від нозологічної форми, і специфічні (для осіб з певним захворюванням). Перевага загальних опитувачів полягає в тому, що їх валідність встановлено для різних нозологій; це дозволяє проводити по-

рівняльну оцінку впливу різноманітних медичних програм на якість життя як окремих суб'єктів, так і всієї популяції. Недоліком є неадекватна чутливість до змін стану здоров'я в рамках конкретного захворювання. Більшість авторів вважає, що перевагу варто віддавати специфічним опитувачам, причому вони повинні бути стандартизовані для застосування в багатоцентрових дослідженнях і для зіставлення результатів різних випробувань. Однак у зв'язку з регіональними особливостями соціального, психологічного й економічного статусу потрібна їх адаптація або розробка нових методик оцінки ЯЖ.

Найбільш важливою й цікавою функцією опитувача є можливість аналізу ефективності лікування. При цьому варто пам'ятати, що суб'єктивна оцінка пацієнтом самопочуття (ЯЖ) у жодному разі не замінює об'єктивних даних.

У якості "золотого стандарту" використовується опитувач "SF-36" (російська версія), що застосовується більше 10 років провідними університетами світу. Опитувач включає 8 шкал: визначення фізичної функції (PF), фізичної ролі (RP), фізичного болю (BP), життєздатності (VT), соціальної ролі (SF), емоційної ролі (RE) і психічного здоров'я (MH) (табл. 2). Опитувач "SF-36" забезпечує диференційований підхід до оцінки складових якості життя залежно від статі й віку [1, 7, 5, 8].

Фізична функція визначає можливість виконання різних фізичних навантажень – від мінімальної (самообслуговування) до максимальної (тривала ходьба, біг, заняття спортом без обмежень).

Фізичний фактор відбиває здатність до виконання типової для віку й соціального статусу певної робо-

ти (професійні обов'язки, домашнє господарство).

За опитувачем визначають фактор фізичного болю, який може викликати обмеження звичайної активності пацієнта.

Шкала загального здоров'я оцінює суб'єктивне сприйняття стану попереднього, сьогодення й дозволяє визначити його перспективи.

Шкала життєздатності відбиває відчуття внутрішньої енергії, відсутність втоми, бажання енергійних дій.

Соціальний аспект визначає здатність до розвитку, повноцінного спілкування (родина, близькі, колеги й ін.).

Емоційний фактор відбиває емоційний статус хворого, вплив емоцій на повсякденні заняття, відносини з навколишніми. Оцінюється наявність або відсутність проблем на роботі й у сфері звичної діяльності.

Шкала психічного здоров'я виявляє ступінь невротизації, схильність до депресивних станів, відчуття щастя, умиротворення, щиросердечного спокою.

Відповіді на питання кодують у балах від 0 до 100. Більша кількість балів відповідає більш високому рівню ЯЖ.

Облік такого показника, як ЯЖ, дозволить домогтися найкращих результатів лікування хворих, метою якої є збереження й зміцнення здоров'я в умовах психоемоційного й соціального благополуччя.

Таблиця 2  
Шкали опитувача SF-36

Умовна позначка	Назва шкали	Компонент здоров'я
ФФ	Фізичне функціонування	Фізичний
РФФ	Рольове фізичне функціонування	
Б	Біль	
ЗЗ	Загальне здоров'я	
Ж	Життєздатність	Психічний
СФ	Соціальне функціонування	
РЕФ	Рольове емоційне функціонування	
ПЗ	Психічне здоров'я	

Відомо, що основною терапевтичною проблемою хронічного панкреатиту залишається контроль болю. Для купіювання болю застосовуються консервативні методи лікування, однак у випадку непереборного болю хірургічне лікування є основним варіантом [6].

Опубліковані кілька досліджень оцінки ЯЖ у хворих на ХП, яких лікували консервативно та оперативно [5, 8, 9, 10]. Використалися анкети SF-36 й анкети визначення ЯЖ хворих на рак ПЗ (EORTC QLQ-C30 QLQ-PAN26). Всі чотири дослідження виявили істотне погіршення ЯЖ у хворих на хронічний панкреатит й, саме головне, погіршення ЯЖ у молодих пацієнтів більш виражене, ніж у літніх з очевидними економічними наслідками для суспільства. Серед різних клінічних симптомів, пов'язаних із хронічним панкреатитом, тільки болю вдалося істотно вплинути на всі вісім областей SF-36, тим самим підтвердивши, що біль є показником, на який потрібно впливати, щоб поліпшити ЯЖ хворих на ХП.

У деяких дослідженнях використовується скорочена версія опитувача SF-36 – SF-12, що складається з 12 питань та є гарною альтернативою SF-36 для оцінки ЯЖ хворих на ХП.

В рамках науково-дослідної теми обстежували пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) – кальцифікуючим, обструктивним, фіброзним й ускладненим

псевдокістою. Вивчали показники, що характеризують екзокринну й ендокринну функції ПЗ, умови утворення кальцинатів і кальцифікатів, процеси фіброзу, перекидного окислення ліпідів й антиоксидантного захисту, регенерації й можливості мініінвазивних технологій для діагностики патології ПЗ і лікування хворих на ХП.

Розроблено нову експериментальну модель хронічного панкреатиту із застосуванням блокатора NO-синтази й проведені експериментальні дослідження вивчення терапевтичної ефективності глутаргину при хронічному панкреатиті.

Мета дослідження: оцінити рівень ЯЖ і його динаміку у хворих на хронічний панкреатит з використанням опитувача SF-36.

### Матеріал та методи

Обстежено 65 хворих на ХП. Із усіх пацієнтів 17 (26,2%) були жінки й 48 (73,8%) – чоловіки. Середній вік пацієнтів –  $(45,9 \pm 1,9)$  років. Діагноз верифікували за клінічними, лабораторними, інструментальними даними. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, співставних за статтю та віком з основною групою. Оцінка якості життя (ЯЖ) здійснювалася за допомогою загального опитувача SF-36 ("Sort Form-36, Healt Status Survey").

Аналіз клінічної картини захворювання й показників хворих на ХП здійснювали в динаміці – до початку й після проведеного лікування.

Дослідження проводились з дотриманням основних положень про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000р.) і Наказу МОЗ України 13.02.2006 № 66. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики ДУ «Інститут гастроентерології АМНУ». Статистична обробка отриманих даних виконувалась з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel та за допомогою комп'ютерних програм для обробки анкети SF-36 та Statistica for Windows.

Результати дослідження. При порівнянні показників ЯЖ хворих ХП із групою здорових людей установлено, що захворювання погіршує ЯЖ хворих, впливаючи на всі рівні життєдіяльності: фізичне, емоційне, рольове, психологічне, соціальне функціонування (рис. 1).

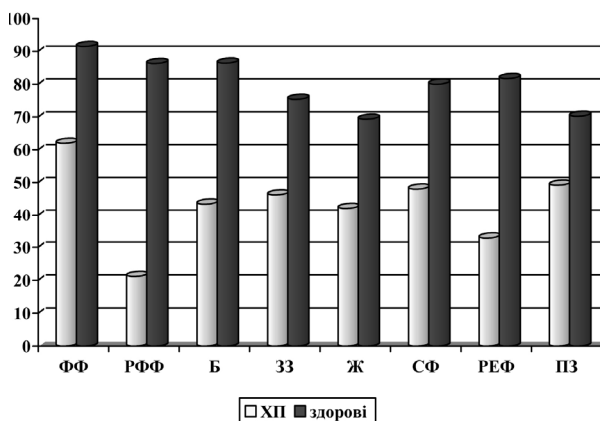


Рис. 1. – Показники якості життя хворих на хронічний панкреатит

Встановлено, що фізичне функціонування (ФФ) у хворих на ХП була  $(61,97 \pm 2,9)$  бали, що значно ниж-

че групи здорових осіб (98,5±1,06 бали) ( $p<0,05$ ). Низькі показники за цією шкалою вказують на те, що фізична активність у пацієнтів значно обмежена станом їх здоров'я.

Аналіз рольового фізичного функціонування (РФ) показав, що цей показник дорівнював (21,15±4,18) бали, відповідно у контрольній групі – (86,3±12,3) бали ( $p<0,05$ ). Вищому показникові відповідають менші обмеження в буденній життєдіяльності за рахунок фізичних проблем.

Фактор фізичного болю (Б) становив (43,43±3,14) балів у хворих на ХП, з групою здорових (86,4±7,30 бали,  $p<0,05$ ) та відображав його вплив на спроможність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу дома та за його межами. Низькі показники за цією шкалою говорять про те, що біль значно обмежує активність хворих на ХП.

Загальний стан свого здоров'я (ЗЗ) хворі на ХП оцінили нижче, ніж здорові (46,23±2,10) та (75,4±5,90) бали відповідно ( $p>0,05$ ).

Комплексна оцінка фізичного компоненту здоров'я, який складають ФФ, РФ, Б та ЗЗ, показала, що він становить (43,20±8,41) балів, що достовірно нижче, ніж в групі здорових (86,65±4,72).

Життєздатність (Ж) як суб'єктивна оцінка респондентом свого життєвого тону (енергія, бажання енергійних дій та ін.) за останні чотири тижні, відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, безсилем, у хворих на ХП знижена до (42,08±2,62) балів ( $p<0,05$ ) в порівнянні з аналогічним показником у здорових (69,3±5,04 бали).

Показник соціального функціонування (СФ), який визначає, у якій мірі фізичний чи емоційний стан обмежує СФ, спілкування з друзями, колегами по роботі, рідними, становив (48,0±3,29) бали у хворих на ХП ( $p<0,05$ ) та (80,0±8,6) бали у здорових. Низькі бали свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування у зв'язку з погіршенням фізичного і емоційного стану у хворих на ХП.

Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (РЕФ) це суб'єктивна оцінка хворого ступеня обмеження своєї буденної діяльності, зумовленої емоційними проблемами. Цей показник був значно зниженим у пацієнтів, хворих на ХП (32,82±4,93) бали проти (81,7±14,8) у здорових ( $p<0,05$ ).

Знижувались також показники психічного здоров'я (ПЗ) у хворих на ХП у порівнянні зі здоровими (49,23±2,81) балів проти (70,2±6,3) балів, ( $p<0,05$ ), відповідно). Низькі показники свідчать про наявність депресивних, тривожних хвилювань, психічного неблагополуччя у хворих на ХП.

Комплексна оцінка психічного компоненту здоров'я, який складають Ж, СФ, РЕФ, ПЗ, показала, що він значно нижчий в порівнянні з групою здорових (43,03±3,74) бали проти (75,3±3,23) бали, ( $p<0,05$ ), відповідно).

Показники ЯЖ хворих ХП після лікування представлені на рис. 2.

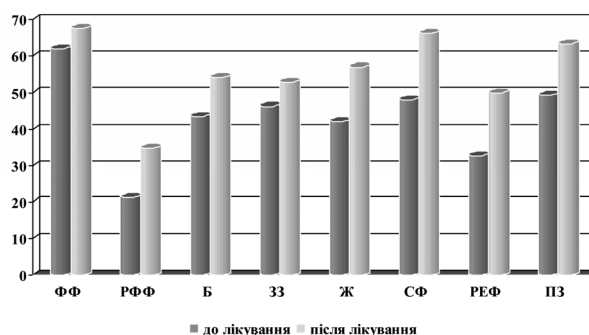


Рис. 2 – Показники якості життя хворих на хронічний панкреатит в динаміці лікування

Після лікування параметри ЯЖ істотно покращилися. Так, у результаті лікування вірогідно підвищувалися показники фізичного компоненту здоров'я (52,31±6,70) бали проти (43,20±8,41) до лікування, ( $p<0,05$ ). Покращення ЯЖ за фізичним компонентом відбувалось за рахунок достовірного покращення показника загального здоров'я (ЗЗ): (52,86±3,5) бали проти (46,23±2,10) до лікування, ( $p<0,05$ ). За іншими шкалами (РФФ, РФФ, Б) відзначалася тенденція до поліпшення ЯЖ хворих, але достовірних відмінностей показників не виявлено.

Показник психологічного компоненту здоров'я також достовірно підвищився (57,54±4,92) бали проти (43,0±3,74) до лікування, ( $p<0,05$ ). Покращення ЯЖ за психологічним компонентом відбувалось за рахунок достовірного покращення показників життєздатності (Ж), соціального функціонування (СФ), психічного здоров'я (ПЗ): (56,96±4,01) бали проти (42,08±2,62) до лікування, ( $p<0,05$ ); (66,07±4,54) бали проти (48,00±3,29) до лікування, ( $p<0,05$ ); (63,21±3,47) бали проти (49,23±2,81) до лікування, ( $p<0,05$ ), відповідно.

За шкалою рольове емоційне функціонування (РЕФ) відзначалася тенденція до поліпшення ЯЖ хворих, але достовірних відмінностей показників не виявлено.

На рис. 3 представлені показники ЯЖ хворих на ХП після лікування.

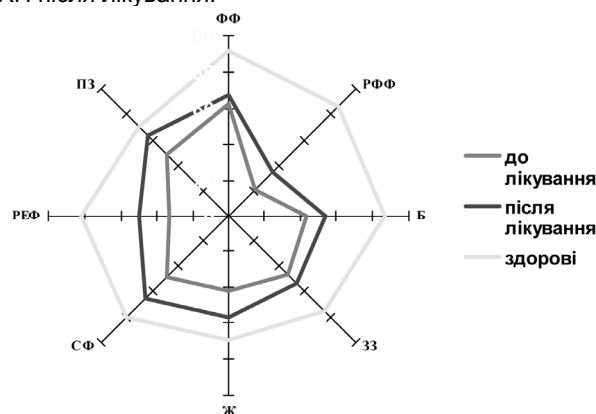


Рис. 3 – Показники якості життя хворих після лікування

Також ми проаналізували суб'єктивну оцінку хворими рівня свого здоров'я в порівнянні з минулим роком. Так, якщо до лікування рівень здоров'я в порівнянні з минулим роком оцінювався хворими в середньому на (34,62±3,92) бали, то після лікування він зростав в 2,1 рази і становив (74,11±5,06), ( $p<0,0001$ ).



Таким чином, після лікування істотно поліпшувалась якість життя хворих як за показниками фізичного, так і соціального здоров'я; у хворих підвищувався загальний тонус і фізична активність удень, поліпшувался сон уночі. Дослідження якості життя хворих на хронічний панкреатит є актуальним завданням і представляє науковий і практичний інтерес та може бути використане для оцінки ефективності захворювання.

### Література

1. Антонычев С.Ю. Исследование качества жизни больных сахарным диабетом 1-го типа / С.Ю. Антонычев, Т.В. Мо-хорт // Медицинская панорама. – 2003. – №. 3. – С. 38-52.
  2. Бримкулов Н.Н. Применение опросника SF-36 для оценки качества жизни / Н.Н. Бримкулов, Н.Ю. Сенкевич, А.Д. Ка-лиева // Центральноазиатский медицинский журнал. – 1998. – № 4-5. – С. 236-241.
  3. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губер-гриц, Т. Н. Христин. – Донецк : ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.
  4. Філіппов Ю. О. Динаміка поширеності і захворюваності ос-новними хворобами органів травлення в Україні за останні 10 років (1997-2006 р. р.) / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скирда //
- Гастроентерологія: Міжвід. зб. наук. праць. – Вип. 40. – Дніпропетровськ. – 2008. – С. 3-10.
5. Fitzsimmons D. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26 / D. Fitzsimmons, S. Kahl, Butturini G, van Wyk M [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – V. 100. – P. 918-926.
  6. Liao Q. Diagnosis and treatment of chronic pancreatitis / Q. Liao, Y.P. Zhao, W.W. Wu [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2003. – V. 2. – P. 445-8.
  7. Pezzilli R. JOP. The Quality of Life in Chronic Pancreatitis: The Clinical Point of View / R. Pezzilli, L. Fantini, L. Calculli // J. Pancreas (Online). – 2006. – V. 7 (1 Suppl.). – P. 113-116.
  8. Pezzilli R. Quality of life in patients with chronic pancreatitis / R. Pezzilli, Labate A.M. Morselli, R. Ceciliato [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2005. – V. 37. –P. 181-189.
  9. Wehler M. Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis / M.Wehler, R. Nichterlein, B. Fischer [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2004. –V. 99. – P. 138-146.
  10. Wehler M. Health-related quality of life in chronic pancreatitis: a psychometric assessment / M. Wehler, U. Reulbach, R. Nichterlein [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2003. – V. 38. – P. 1083-1089.

### Реферат

#### УРОВЕНЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ЕГО ДИНАМИКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Крылова Е.А.

Ключевые слова: хронический панкреатит, качество жизни

У 65 больных хроническим панкреатитом изучены показатели качества жизни с помощью общего опросника SF-36 ("Sort Form-36, Healt Status Survey") в динамике лечения. Установлено, что заболевание ухудшает качество жизни больных, влияя на все уровни жизнедеятельности: физическое, эмоциональное, ролевое, психологическое, социальное функционирование. После лечения качество жизни больных существенно улучшалось как по показателям физического, так и социального здоровья, у больных повышались общий тонус и физическая активность днем, улучшался сон ночью.

### Summary

#### LIFE QUALITY AND ITS DYNAMICS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

Krylova E.A.

Key words: chronic pancreatitis, life quality.

65 patients with chronic pancreatitis were under supervision to study the life quality by the SF-36 questionnaire ("Sort Form-36, Health Status Survey") in the dynamics of treatment. It was established the disease affected the life quality of patients, interfering in all the aspects of life: physical, emotional, role, psychological, and social functioning. After the treatment the life quality of patients significantly improved as for both physical and social health indices, patients showed increased day-time physical activity and better night sleep.

УДК [616. 12. – 005.4 – 008.331.1]:613.86

Кудря І.П., Кітура О.Є.

### ВПЛИВ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ПЕРЕБІГ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ СУПУТНОЇ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

*Метою дослідження було визначення толерантності до стресу, здатності концентрувати увагу, ригідність пізнавального процесу за результатами психоемоційного тесту Струпа у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від стадії супутньої гіпертонічної хвороби. Досліджено 52 хворих з вище згаданою патологією. Згідно отриманих результатів встановлено підвищення частоти серцевих скорочень та систолічного артеріального тиску; зниження швидкості, концентрації уваги, толерантності до стресу, збільшення кількості помилок під час виконання психоемоційного тесту Струпа та значно виражену ригідність пізнавального процесу у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ III ст., постінфарктним кардіосклерозом у порівнянні з хворими на ІХС в поєднанні з ГХ II ст.*

**Ключові слова:** психоемоційний стрес, когнітивний стиль, ригідність пізнавального процесу.

*Стаття є фрагментом планової НДР ВДНЗУ "УМСА" на тему «Значення прозапальних, проаритмічних, дисметаболических факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування» (№ державної реєстрації 0106U003238).*

#### Вступ

Найважливішим фактором ризику виникнення та прогресування серцево-судинних захворювань є психоемоційний стрес, тому що він є невід'ємною частиною нашого життя [1, 3, 8]. В основі стрес-реакції лежить активація симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем [4, 6]. У результаті збільшуються робота серця, артеріальний тиск (АТ) і частота серцевих скорочень (ЧСС), що призводить до помітного підвищення потреби міокарда в кисні, збільшення ризику спазму судин, відзначається активація механізмів згортання крові, посилення агрегації тромбоцитів [1, 9, 10]. Актуальною проблемою кардіології є детальне вивчення особливостей впливу психоемоційного стресу на перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) залежно від стадії супутньої гіпертонічної хвороби (ГХ), так як ГХ є відображенням підвищеної чутливості серцево-судинної системи до нервово-емоційних стресів.

Метою дослідження було визначення толерантності до стресу, здатності концентрувати увагу, ригідність пізнавального процесу за результатами психоемоційного тесту Струпа у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від стадії супутньої гіпертонічної хвороби.

Об'єктом дослідження були 52 хворих на ІХС у поєднанні з ГХ. Клінічна характеристика цих хворих: у 40 (76,9 %) хворих діагностовано стабільну стенокардію напруження, в тому числі 14 (26,9 %) – II ФК, 26 (50 %) – III ФК, 12 (23,1 %) – ІХС у вигляді кардіосклерозу атеросклеротичного із серцевою недостатністю (СН), в тому числі 7 (13,5 %) – у поєднанні з порушенням ритму. ГХ II ст. була супутньою хворобою у 26 (50 %), ГХ III ст., постінфарктний кардіосклероз – у 26 (50 %). У 16 (30,8 %) хворих визначили порушення ритму і провідності серця, в тому числі пароксизмальну фібриляцію передсердь – у 5 (9,6 %), постійну фібриляцію передсердь – у 2 (3,8 %), поодинокі монотопну надшлуночкову – в 3 (5,8 %) і шлуночкову екстрасистолії – в 1 (1,9 %), шлуночкову бігемінію – в 1 (1,9 %), поєднання політопної шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії – в 4 (7,8 %). У 27 (51,9 %) хворих спостерігалася ХСН I ст. за М.Д. Стражеском, В.Х. Василен-

ком, II ФК за NYHA; у 20 (38,5 %) – СН II А ст., III ФК; у 2 (3,8 %) – СН II Б ст., III ФК; у 3 (5,8 %) – СН II Б ст., IV ФК. Вік досліджених – 60,88±1,05 років; 7,58; 58,77-62,99 (M±SEM; SD; 95% CI), максимум – 74 роки, мінімум – 45 років. За статтю хворі розподілилися таким чином: 33 (63,5 %) чоловіків, 19 (36,5 %) жінок.

Стан когнітивності, стресорної активності досліджуваних визначали за класичним психоемоційним тестом Струпа, що охоплював 3 стимульні картки: 1) картку слів, надрукованих чорним шрифтом; 2) картку кольорів (вони були представлені у формі квадратів); 3) картку слів, надрукованих шрифтом невідповідних значень кольорів. При цьому використовували 5 кольорів та слів: «червоний», «синій», «зелений», «коричневий» і «фіолетовий». Досліджуваним пропонували такі завдання: 1) читання назв кольорів, надрукованих чорним шрифтом (ЧНКч); 2) називання кольорів (НК); 3) читання назв кольорів, де колір шрифту відрізняється від значення слів (ЧНКо); 4) називання кольорів слів, де колір шрифту відрізняється від значення слів (НКСо) [11, 12]. Для оцінки хронотропно-інотропних змін використовували ЧСС та АТ до і після виконання стимульних карток, також час та помилки їх виконання. Визначали показники ригідності гнучкості (інтерференції), тобто різниця часу (t (НКСо) – t (НК) [11, 12].

Стресорну активність визначали за результатами змін ЧСС, рівня АТ, наявності "ішемічних" змін електрокардіограми, гіпертензивних та гіпотензивних реакцій під час і після проведення психоемоційного стрес-тесту Струпа.

Статистичний аналіз включав двохвибірковий t критерій Стюдента та його непараметричний аналог Mann-Whitney для двох незалежних вибірок варіабельностей. Нормальність розподілу варіацій перевіряли за значенням результатів однофакторного тесту W тесту Shapiro-Wilk (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989.-2004).

#### Результати та їх обговорення

У хворих на ІХС у поєднанні з ГХ III ст., постінфарктним кардіосклерозом встановлено підвищення ЧСС: до і після читання назв кольорів, надрукованих

чорним шрифтом; після називання кольорів; після читання назв кольорів та називання кольорів слів, де

колір шрифту відрізняється від значення слів у порівнянні з хворими на ІХС у поєднанні з ГХ II ст. (табл. 1).

**Таблиця 1**

**Зміни ЧСС під час проведення словесно-колірного стрес-тесту Струпа у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ ( $M \pm SEM$ ; SD; 95% CI; Med; Q)**

Показники ЧСС, уд./хв.	Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ	
	II ст. (n = 26)	III ст., постінфарктним кардіосклерозом (n = 26)
до читання назв кольорів, надрукованих чорним шрифтом	70,58 $\pm$ 1,99; 10,14; 66,48-74,64; 69; (60-78); непараметричний за Psw=0,005; PMW=0,019	76,54 $\pm$ 1,78; 9,06; (72,88-80,19); 77; (70,5-82,5); параметричний за Psw=0,115; Pst=0,03
після читання назв кольорів, надрукованих чорним шрифтом	72,54 $\pm$ 1,8; 9,17; (68,83-76,24); 71; (65-78); непараметричний за Psw=0,05; PMW=0,01	78,62 $\pm$ 1,71; 8,72; (75,09-82,14); 80; (74-84); параметричний за Psw=0,058; Pst=0,018
після називання кольорів	75,62 $\pm$ 1,98; 10,12; (71,53-79,7); 78; (66-80); непараметричний за Psw=0,029; PMW=0,007	82,62 $\pm$ 2,0; 10,24; (78,48-86,75); 84; (76-89); параметричний за Psw=0,287; Pst=0,017
після читання назв кольорів, де колір шрифту відрізняється від значення слів	80,77 $\pm$ 2,02; 10,28; (76,62-84,92); 78; (74,75-85,25); непараметричний за Psw=0,05; PMW=0,04	86,92 $\pm$ 2,16; 11,02; (82,47-91,37); 86; (82-98); параметричний за Psw=0,287; Pst=0,042
після називання кольорів слів, де колір шрифту відрізняється від значення слів	86,77 $\pm$ 2,31; 11,79; (82,01-91,53); 84; (80-90,5); непараметричний за Psw=0,007; PMW=0,02	91,62 $\pm$ 2,72; 13,86; (86,02-97,21); 90; (83,5-99); параметричний за Psw=0,320

**Примітки:** M – середня, SEM – стандартна похибка, SD – стандартне відхилення, 95% CI – 95% довірчі інтервали для середньої, Med – медіана, Q – нижні та верхні квартилі. Psw – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro-Wilk. Pst – різниця між групами за двовибірковим t-тестом Ст'юдента. PMW – різниця між групами за даними непараметричного еквівалента до двовибіркового t-тесту Ст'юдента для двох незалежних вибірок варіабельностей за тестом Mann-Whitney (MW).

Помітне підвищення систолічного АТ у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ III ст., постінфарктним кардіосклерозом після читання назв кольорів та називання кольорів слів, де колір шрифту відрізняється від значення слів ( $M \pm SEM$ , SD; 95% CI; Med; Q: 144,42 $\pm$ 2,06 мм рт. ст.; 10,52; (140,17-148,67); 140; (138,75-155); непараметричний за Psw=0,034 та 150,96 $\pm$ 2,15 мм рт. ст.; 10,96; (146,54-155,39); 147,5; (145-160); непараметричний за Psw=0,047) на відмінну від тих, мав ІХС у поєднанні з ГХ II ст. ( $M \pm SEM$ , SD; 95% CI; Med; Q: 138,07 $\pm$ 1,98 мм рт. ст.; 10,11; (133,99-142,16); 135; (130-145); непараметричний за Psw=0,09; PMW=0,024 та 144,04 $\pm$ 2,76 мм рт. ст.; 14,07; (138,35-149,72); 140;

(133,75-150); непараметричний за Psw=0,0001; PMW=0,008).

Під час проведення словесно-колірного тесту Струпа у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ III ст., постінфарктним кардіосклерозом збільшується ЧСС та систолічний АТ, що пов'язано з внутрішньоклітинним накопичення кальцію в кардіоміоцитах [4, 6, 10].

У хворих на ІХС у поєднанні з ГХ III ст., постінфарктним кардіосклерозом спостерігається збільшення часу читання назв кольорів, надрукованих чорним шрифтом; називання кольорів; читання назв кольорів та називання кольорів слів, де колір шрифту відрізняється від значення слів у порівнянні з хворими на ІХС у поєднанні з ГХ II ст. (табл. 2).

**Таблиця 2**

**Час виконання стимульних карт класичного тесту Струпа у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ ( $M \pm SEM$ ; SD; 95% CI; Med; Q)**

Показники часу, с.	Хворі на ІХС в поєднанні з	
	ГХ II ст. (n = 26)	ГХ III ст., постінфарктним кардіосклерозом (n = 26)
читання назв кольорів, надрукованих чорним шрифтом	100,62 $\pm$ 5,34; 27,21; (89,62-111,61); 93,5; (94,75-142,75); непараметричний за Psw=0,001; PMW=0,007	117,92 $\pm$ 4,66; 23,76; (108,33-127,52); 120; (79-117,5); параметричний за Psw=0,177; Pst=0,018
називання кольорів	124,35 $\pm$ 6,58; 33,57; (110,79-137,91); 119,5; (95,75-139,5); непараметричний за Psw=0,014; PMW=0,02	142,65 $\pm$ 5,37; 27,36; (131,6-153,71); 145; (118,75-160,5); параметричний за Psw=0,355; Pst=0,036
читання назв кольорів, де колір шрифту відрізняється від значення слів	117,12 $\pm$ 6,05; 30,84; (104,66-129,57); 108,5; (95,0-132,5); непараметричний за Psw=0,006; PMW=0,07	141,23 $\pm$ 6,57; 33,5; (127,69-154,76); 136,0; (117,5-168,5); параметричний за Psw=0,268; Pst=0,009
називання кольорів слів, де колір шрифту відрізняється від значення слів	260,15 $\pm$ 18,73; 95,52; (221,57-298,73); 242,5; (175,75-354,75); непараметричний за Psw=0,007; PMW=0,045	311,73 $\pm$ 14,93; 76,1; (280,99-342,47,5); 325; (244,5-373,5); параметричний за Psw=0,114; Pst=0,036

**Примітки:** M – середня, SEM – стандартна похибка, SD – стандартне відхилення, 95% CI – 95% довірчі інтервали для середньої, Med – медіана, Q – нижні та верхні квартилі. Psw – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro-Wilk. Pst – різниця між групами за двовибірковим t-тестом Ст'юдента. PMW – різниця між групами за даними непараметричного еквівалента до двовибіркового t-тесту Ст'юдента для двох незалежних вибірок варіабельностей за тестом Mann-Whitney (MW).

У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ III ст., постінфарктним кардіосклерозом збільшується кількість помилок під час називання кольорів ( $M \pm SEM$ , SD; 95%

CI; Med; Q: 12,35 $\pm$ 1,07; 5,46; (10,14-14,55); 13; (7,75-15); параметричний за Psw=0,115; Pst=0,003) та називання кольорів слів, де колір шрифту відрізняється від

значення слів ( $M \pm SEM$ , SD; 95% CI; Med; Q: 17,19 $\pm$ 1,49; 7,63; (14,11-20,27); 15,0; (12,0-24,0); непараметричний за  $P_{sw}=0,046$ ;  $PMW=0,02$ ) на відміну від хворих на ІХС у поєднанні з ГХ ІІ ст. ( $M \pm SEM$ , SD; 95% CI; Med; Q: 7,69 $\pm$ 1,02; 5,21; (5,59-9,79); 6; (3,75-12); непараметричний за  $P_{sw}=0,036$ ;  $PMW=0,002$  та 12,08 $\pm$ 1,49; 7,62; (8,99-15,16); 10,5; (5,0-17,25); параметричний за  $P_{sw}=0,065$ ;  $P_{st}=0,019$ ).

Зниження швидкості та збільшення кількості помилок під час виконання психоемоційного тесту Струпа у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ ІІІ ст., постінфарктним кардіосклерозом указує на невисокий рівень здатності концентрувати увагу в умовах інформаційного навантаження і називають колір, який вони бачать [3, 11, 12].

Результати нашого дослідження підтверджуються іншими літературними даними, що чим вищий систолічний АТ, тим нижчий показник когнітивної функції [7]. У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ ІІІ ст., постінфарктним кардіосклерозом встановлено зниження когнітивного стилю. Такі зміни обумовлені атеросклеротичним пошкодженням коронарних і церебральних артерій, що призводить до зменшення просвіту судин, зниження їх реактивності та обмеження перфузії [2]. З іншого боку, після перенесеного інфаркту міокарда виникають зміни нейронів в лобовій корі і гіпоталамусі [2, 10].

Помітна виразніша інтерференція пізнавального процесу у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ ІІІ ст., постінфарктним кардіосклерозом ( $M \pm SEM$ , SD; 95% CI; Med; Q: 169,07 $\pm$ 12,44 с.; 63,44; (143,45-194,7); 171,5; (113,0-224,25); параметричний  $P_{sw}=0,333$ ;  $P_{st}=0,041$ ) у порівнянні з тими, хто мав ІХС в поєднанні з ГХ ІІ ст. ( $M \pm SEM$ , SD; 95% CI; Med; Q: 135,81 $\pm$ 13,93 с.; 71,02; (107,12-164,49); 136,5; (70,5-181,75); параметричний за  $P_{sw}=0,116$ ). Ригідність пізнавального процесу є результатом конфлікту вербальних і сенсорно-перцептивних функцій, що характеризує ступінь суб'єктивних труднощів у зміні способів переробки інформації в ситуації когнітивного конфлікту [5, 9, 11].

Таким чином, зниження толерантності до стресу, здатності до концентрації уваги, підвищення ригідності пізнавального процесу за результатами психоемоційного тесту Струпа у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ ІІІ ст. є передумовою до корекції лікування.

### Висновки

1. У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ ІІІ ст., постінфарктним кардіосклерозом встановлено підвищення частоти серцевих скорочень, систолічного артеріального тиску на психоемоційний тест Струпа у порівнянні з хворими на ІХС в поєднанні з ГХ ІІ ст.

2. Зниження швидкості, концентрації уваги, то-

лерантності до стресу, збільшення кількості помилок під час виконання словесно-колірного тесту Струпа у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ ІІІ ст., постінфарктним кардіосклерозом на відміну від тих, хто мав ІХС в поєднанні з ГХ ІІ ст. є характерною ознакою зниженого когнітивного стилю.

3. Спостерігається значно виражена ригідність пізнавального процесу у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ ІІІ ст., постінфарктним кардіосклерозом на протилежну хворим на ІХС у поєднанні з ГХ ІІ ст., що свідчить про неможливість швидкого переходу з однієї пізнавальної функції на іншу в ситуації когнітивного конфлікту.

### Перспективи подальших досліджень

Отримані результати мають свій подальший розвиток для визначення впливу психоемоційного стресу на перебіг ішемічної хвороби серця залежно від стадії супутньої гіпертонічної хвороби як передумови до корекції лікування.

### Література

1. Воробьева О. В. Стресс и расстройства адаптации / О. В. Воробьева // Российский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 11. – С. 789–794.
2. Левин О. С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы / О. С. Левин // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 55–61.
3. Никитина Ю. М. Психосоматические аспекты ишемической болезни сердца / Ю. М. Никитина, Ф. Ю. Копылов // Врач. – 2008. – № 4. – С. 2–5.
4. Панченко Л. Л. Диагностика стресса: [учебн. пособ.] / Л. Л. Панченко. – Владивосток: Мор. гос. ун-т, 2005. – 35 с.
5. Холодная М. А. Когнитивные стили. О природе индивидуального ума / М. А. Холодная. – М.: Пер Сэ, 2002. – 480 с.
6. Щербатых Ю. В. Психология стресса / Ю. В. Щербатых. – М.: Эксмо, 2006. – 304 с.
7. Birns J. Cognitive function and hypertension / J. Birns, L. Kalra // J. Human Hypertension. – 2009. – V. 23. – P. 86–96.
8. Dimsdale J. E. Psychological Stress and Cardiovascular Disease / J. E. Dimsdale // JACC. – 2008. – V. 51 (13). – P. 163–203.
9. Ford N. Information Seeking and Mediated Searching. Part 4. Cognitive Styles in Information Seeking / N. Ford, T. D. Wilson, A. Foster [et al.] // Journal of the American Society for information science and technology. – 2002. – V. 53 (9). – P. 728–735.
10. Jefferson A. Cardiovascular disease, cognitive decline and dementia. Vascular cognitive impairment in clinical practice / A. Jefferson, E. Benjamin // Cambridge. – 2009. – V. 11. – P. 166–177.
11. Koch C. Self-monitoring, need for cognition, and the Stroop effect: a preliminary study / C. Koch // Percept. Mot. Skills. – 2003. – V. 96. – P. 212–214.
12. MacLeod C. M. The Stroop task: The «gold standart» of attentional measures / C. M. MacLeod // J. Exper. Psych. General. – 1992. – V. 121. – P. 12–14.

### Реферат

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Кудря И.П., Китура О.Е.

Ключевые слова: психоэмоциональный стресс, когнитивный стиль, ригидность познавательного процесса.

Целью исследования было определение толерантности к стрессу, способности концентрировать внимание, ригидность познавательного процесса по результатам психоэмоционального теста Струпа у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от стадии сопутствующей гипертонической болезни. Исследовано 52 больных с выше упомянутой патологией. Согласно полученным результатам установлено повышение частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления, снижение скорости, концентрации внимания, толерантности к стрессу, увеличение количества ошибок при выполнении психоэмоционального теста Струпа и значи-



тельно вираженною ригідністю пізнавального процесу у хворих ІБС в поєднанні з ГБ III ст., постінфарктним кардіосклерозом по порівнянню з хворими ІБС в поєднанні з ГБ II ст.

### Summary

#### EFFECT OF PSYCHOEMOTIONAL STRESS ON THE COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE DEPENDING ON THE STAGE OF CONCOMITANT ESSENTIAL HYPERTENSION

Kudrya I. P., Kitura O. E.

Key words: psychoemotional stress, cognitive style, the rigidity of cognitive process.

The aim of the study was to determine the tolerance to stress, the ability to concentrate attention, the degree of rigidity of cognitive process by the results of Stroop's psychoemotional test in patients with ischemic heart disease depending on the stage of concomitant hypertension. 52 patients with the above mentioned disease were under the observation. According to the results we found out the increase in heart beat rate and systolic blood pressure, decrease in attention and concentration rate as well as tolerance to stress, increased number of errors while performing Stroop psychoemotional test and more pronounced cognitive process stiffness in patients with ischemic heart disease combined with essential hypertension of stage III, postinfarction cardiosclerosis in comparison with patients with ischemic heart disease combined with essential hypertension of stage II.

УДК: 616.5-002.2:575

Левченко Л.Ю.

### ОЦІНКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ З УРАХУВАННЯМ РІВНЯ ЗАГАЛЬНОГО IgE

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Атопічний дерматит (АД) - одне з найрозповсюджених захворювань у дітей. Метою дослідження стало визначення стану імунітету у дітей хворих на АД з урахуванням рівню загального IgE для покращення діагностики та лікування захворювання. Обстежено 50 дітей віком від 2 до 7 років хворих на АД. Високий рівень загального IgE виявлений у 40% обстежених хворих на АД (перша група), у 60% - рівень загального IgE була в межах норми (друга група). В обох групах хворих на АД відмічена тенденція до зниження рівнів CD3 та CD8, зниження рівнів IgA та IgG; у другій групі хворих на АД - тенденція до збільшення концентрації ЦІК. Інші імунологічні показники хворих на АД обох груп суттєво не відрізнялися від показників практично здорових осіб. Проведене дослідження визначає необхідність подальшого вивчення IgE- залежного та IgE- незалежного АД.*

**Ключові слова:** атопічний дерматит, діти, клітинний та гуморальний імунітет, імуноглобулін Е.

*Дана робота є фрагментом планової НДР НДІ ГОРПФ ВДНЗУ «УМСА» «Вивчення генетичних особливостей розвитку алергічного запалення та формування органів-мішеней», № ДР 011U003032*

В останні десятиріччя спостерігається зростання розповсюдженості алергічних захворювань (АЗ) серед дітей, особливо в урбанізованих промислових регіонах [5]. У структурі АЗ у дітей віком 3 - 7 років переважають захворювання шкіри, і в першу чергу - атопічний дерматит (АД) [3]. АД – хронічне захворювання, яке значною мірою впливає на якість життя хворих дітей та їх батьків та є серйозною медичною та соціальною проблемою [14]. За останні 10 років простежується тенденція до зростання рівня поширеності та виявлення вперше в житті захворюваності на АД як в Україні, так і в інших країнах [2,5]. За даними різних авторів у розвинених країнах на АД страждає від 10% до 30% дітей та від 1% до 10% дорослого населення [17,19].

АД - хронічне алергічне захворювання шкіри, яке розвивається в осіб з генетичною схильністю до атопії, має рецидивуючий перебіг, вікові особливості клінічних проявів і характеризується папульозними висипаннями з типовою локалізацією морфологічних елементів, ліхеніфікацією, екскоріаціями, вираженою сухістю шкіри та частими бактеріальними ускладненнями [4,8]. Вважається, що АД відноситься до захворювань, що обумовлені алергенспецифічною IgE відповіддю, яка призводить до розвитку специфічного запалення [4]. Ініціюючий механізм хронічного перебігу

запалення - імунний дисбаланс Тх1/Тх2 з порушенням у системі цитокінів [12]. Але також виділяють підгрупу хворих на АД, у яких спостерігаються нормальні рівні сироваткових IgE – антитіл, тому викликає інтерес зіставлення порушень ланок імунної відповіді при IgE-залежній та IgE-незалежній формі АД [8].

Мета нашого дослідження: визначити стан імунітету у хворих на АД з урахуванням рівня загального IgE для покращення діагностики та лікування цього захворювання

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні обстежено 50 дітей (29 дівчаток і 21 хлопчик) віком від 2 до 7 років, хворих на АД, середнього ступеня тяжкості, на стадії клінічної ремісії захворювання, які перебували на диспансерному обліку в дитячому поліклінічному відділенні №1 першої міської клінічної лікарні, поліклінічних відділеннях №1 та №2 дитячої міської клінічної лікарні м. Полтави. Усім пацієнтам провели визначення концентрації загального IgE в сироватці, після чого пацієнти були поділені на дві групи: перша - з підвищеним рівнем загального IgE (>90 МОд/мл), друга - з нормальним рівнем загального IgE (0 - 90 МОд/мл) в сироватці. Кількість дітей у першій групі склала 40% від усіх обстежених хворих на АД; кількість дівчаток і хлопчиків у цій групі була 35% та

65% відповідно, тобто переважали хлопчики. У другій групі хворі на АД діти склали 60% від усіх обстежених пацієнтів; кількість дівчаток і хлопчиків - 73,3% та 26,7% відповідно, тобто переважали дівчатка.

Діагноз АД встановлювали на основі діагностичного алгоритму, створеного на основі критеріїв діагностики Hanifin, Rajka (1980), який прийнятий в Україні та затверджений МОЗ України. Обстеження включало оцінку тяжкості АД за індексом SCORAD, алергологічне тестування. Оцінку стану імунітету дітей проводили відповідно наданої письмової згоди батьків на проведення обстеження та ухвали комісії з етичних питань та біоетики. Обстеження проводили за умови відсутності у пацієнта загострення основного чи супутніх хронічних, гострих інфекційних захворювань, прийому медикаментів.

Забір венозної крові для дослідження здійснювали натщесерце одноразовими пластиковими шприцями в скляну пробірку з гепарином (25 ОД/мл). Для отримання суспензії мононуклеарів периферичної крові відповідно до стандартної методики [9], підготовану кров центрифугували на градієнті густини 1,077 г/мл (ТОВ НВЛ «Гранум», Харків), отриманий лейкоконцентрат відмивали в забуференому фізіологічному розчині, ресуспендували, повторно відмивали та визначали кількість клітин ( $3-4 \cdot 10^6$  /мл). Рівень загального IgE в сироватці визначали за принципом двосайтового (сендвич) імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна). Для оцінки стану імунітету було визначено експресію молекул CD3, CD4, CD8, CD16, CD20 методом проточної цитофлюориметрії з використанням моноклональних антитіл – МКAT – LT-3, LT-4, LT-8, LT-16, LT-20, мічених флюоресцеїнізотіоціонатом (ТОО «Сорбент», Росія). Флюоресценцію клітин оцінювали на проточному цитофлюориметрі EPICS XL-MCL («Beckman Coulter», США). Визначали фагоцитарну активність нейтрофілів (ФАГ) за здатністю фагоцитів (нейтрофілів) захоплювати частинки латексу; та кисеньактивувальну здатність нейтрофілів за НСТ-тестом (НСТ) на основі здатності зрілих гранулоцитів відновлювати за рахунок активних форм кисню барвник- нітросиній тетразолій до нерозчиненої форми- диформазану за стандартними методиками [9]. Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці визначали за здатністю поліетиленгліколю осаджувати агреговані імунні глобуліни і імунні комплекси за стандартною методикою. Рівні IgA, IgM, IgG в сироватці визначали за допомогою тест-системи ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна). Кількісне визначення інтерлейкіну-10 (IL-10) проводили за принципом «сендвич»- варіанту твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою набору реагентів ООО «Протеиновый контур» (Росія). Оптичну густину досліджуваних зразків визначали на імуноферментному аналізаторі Stat fax 303 plus (США).

Статистична обробка результатів проведена за допомогою статистичного пакету STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США) та включала аналіз даних непараметричними методами за критерієм Вілкоксона. Результати наведені у вигляді середнього (М), стандартного відхилення (STD). Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівнем 0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено 50 пацієнтів з діагнозом АД. Визначення концентрації загального IgE показало його високий рівень ( $458,45 \pm 79,25$  МОд/мл) у 40% обстежених хворих на АД, які склали першу групу. Серед них у 10% концентрації загального IgE перевищували 1000 МО/мл, у 20%- були більші за 500 МО/мл, у 45% - більші за 250 МО/мл, та у 25%- виявлені рівні IgE нижчі за 250 МО/мл. У 60% від усіх обстежуваних хворих на АД (друга група) - концентрація загального IgE в сироватці була достовірно нижчою порівняно з першою групою ( $30,39 \pm 3,34$  МОд/мл) та в межах показників практично здорових осіб відповідного віку. Отримані результати можливо пояснити з позиції сучасних поглядів на патогенез АД, коли ця хвороба розглядається не типовою atopічною- з обов'язковою персональною чи сімейною схильністю продукувати антитіла до IgE у відповідь на низькі дози алергенів, а термін «атопічний» застосовується як суто клінічний. Тому серед пацієнтів з АД поряд з тими, що мають високий рівень IgE в сироватці, виявляють таких, у яких не встановлено IgE- залежні механізми [6]. Також Європейською академією алергології та клінічної імунології було запропоновано розглядати АД як синдром atopічної екземи/дерматиту (AEDS), у якому розрізняють алергічний (IgE - залежний та IgE - незалежний) і неалергічний AEDS, у розвитку яких приймають участь імунні та неімунні механізми [18].

Результати імунологічного скринінгу дітей, хворих на АД, наведені в таблиці 1. Результати дослідження показників клітинного імунітету показали, що рівень лейкоцитів обстежених хворих на АД першої та другої групи не виходив за межі показників практично здорових осіб відповідного віку ( $5 - 12 \cdot 10^9$ /л) і склав  $8,24 \pm 0,43 \cdot 10^9$ /л та  $7,85 \pm 0,49 \cdot 10^9$ /л відповідно [10]. Кількість лімфоцитів у обстежених дітей складала:  $53,07 \pm 2,28\%$  у першій групі хворих на АД та  $50,30 \pm 2,33\%$  - у другій групі при показниках у практично здорових осіб цієї вікової групи – 26-60%. Виявлено збільшення відносної кількості еозинофілів у обстежених хворих на АД першої групи, що склала  $8,45 \pm 1,79\%$  при показниках у практично здорових осіб відповідного віку – 0,5-7%. Відносна кількість еозинофілів у обстежених хворих на АД другої групи була достовірно нижчою, та склала  $2,80 \pm 0,37$ . Еозинофілія вважається суттєвою особливістю імунопатогенезу та діагностичною ознакою АД, розвитку якої, можливо, відбувається за імунним механізмом та обумовлений протекторною функцією еозинофільних гранулоцитів у гальмуванні анафілактичних реакцій при алергічних хворобах [4,7].

За оцінкою результатів імунограми загалом у першій та другій групах хворих на АД виявлена тенденція до зниження рівнів експресії молекул CD3<sup>+</sup> ( $64,50 \pm 2,32\%$  та  $63,87 \pm 2,03\%$  відповідно) та CD8<sup>+</sup> ( $20,20 \pm 1,33\%$  та  $20,23 \pm 1,16$  відповідно). Показники рівнів експресії молекул CD4<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> суттєво не відрізнялися у обстежених хворих на АД обох груп від показників практично здорових людей. Це узгоджується з даними інших авторів щодо зниження загальної кількості Т – лімфоцитів і дисбалансу субпопуляцій Т-лімфоцитів у період загострення АД, та менш виражених імунологічних порушень з боку різних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові в хронічній стадії захворювання [6].

Таблиця 1  
Імунологічні показники обстежених хворих на АД

Показник	Показники практично здорових осіб [9, 10]	Показники хворих на АД у групі з підвищеним рівнем IgE, n=20	Показники хворих на АД у групі з нормальним рівнем IgE, n=30
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	5 – 12	$8,24 \pm 0,43$	$7,85 \pm 0,49$
Лімфоцити, %	26 – 60	$53,07 \pm 2,28$	$50,30 \pm 2,33$
Еозинофіли, %	0,5 – 7,0	$8,45 \pm 1,79$	$2,80 \pm 0,37$
CD3 <sup>+</sup>	$72 \pm 7$	$64,50 \pm 2,32$	$63,87 \pm 2,03$
CD4 <sup>+</sup>	$39 \pm 5$	$38,20 \pm 1,51$	$38,30 \pm 1,39$
CD8 <sup>+</sup>	$23 \pm 4$	$20,20 \pm 1,33$	$20,23 \pm 1,16$
CD16 <sup>+</sup>	$14 \pm 6$	$12,35 \pm 1,10$	$15,07 \pm 1,55$
CD20 <sup>+</sup>	$11 \pm 6$	$10,50 \pm 0,99$	$9,13 \pm 0,80$
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,5 – 3,5	$2,05 \pm 0,15$	$2,11 \pm 0,15$
CD3 <sup>+</sup> /CD20 <sup>+</sup>	$10,3 \pm 3,6$	$7,63 \pm 0,95$	$9,28 \pm 1,15$
ЦІК, од.опт.густ.	< 0,100	$0,08 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,03$
ФАГ, %	21 – 90	$54,30 \pm 1,83$	$51,07 \pm 2,09$
НСТ, ум.од.	> 1,50	$1,68 \pm 0,02$	$1,68 \pm 0,02$
IgA, г/л	1,25 – 2,5	$0,83 \pm 0,12$	$0,68 \pm 0,07$
IgM, г/л	0,65 – 2	$0,79 \pm 0,05$	$0,80 \pm 0,05$
IgG, г/л	7,5 – 18	$4,44 \pm 0,29$	$4,44 \pm 0,22$
IgE, МОд/мл	0 – 90,0	$458,45 \pm 79,25$	$30,39 \pm 3,34$
IL-10, пг/мл	3 – 70	$49,62 \pm 25,12$	$38,35 \pm 17,64$

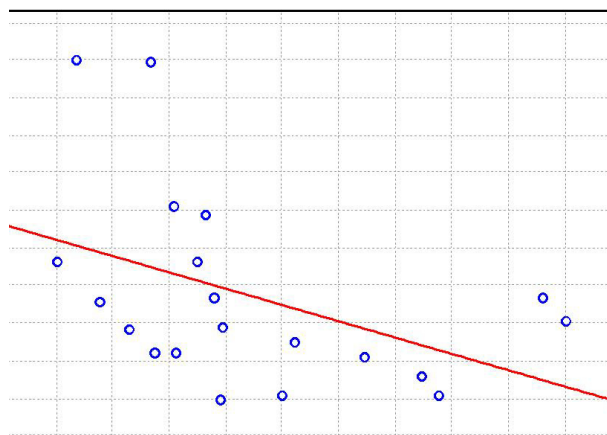
При дослідженні ФАГ та НСТ у обстежених хворих на АД виявлено, що в обох групах їх рівні не виходили за межі показників практично здорових осіб. При дослідженні концентрації ЦІК виявлено, що рівень ЦІК суттєво не відрізнявся у хворих на АД першої групи від показників практично здорових осіб; у хворих на АД другої групи простежувалася тенденція до збільшення концентрації ЦІК ( $0,13 \pm 0,03$  од.опт.щ.). Ці результати узгоджуються з даними інших дослідників, які також виявили незначні зміни рівню ЦІК у сироватці хворих на АД [1].

За результатами визначення показників стану гуморальної ланки імунітету в обох групах обстежених хворих на АД були виявлені неоднозначні зміни (табл. 1). В обох групах хворих на АД виявлено зниження рівнів IgA ( $0,83 \pm 0,12$  та  $0,68 \pm 0,07$  г/л відповідно) та IgG ( $4,44 \pm 0,29$  та  $4,44 \pm 0,22$  г/л відповідно), що узгоджується з результатами інших дослідників, які також виявляли зниження концентрації IgA та IgG у сироватці хворих на АД [1]. Натомість, концентрація IgM в сироватці хворих на АД обох груп ( $0,79 \pm 0,05$  та  $0,80 \pm 0,05$  г/л відповідно) суттєво не відрізнялася від показників практично здорових осіб. Можливо припустити, що зниження рівнів IgA та IgG при нормальному рівні IgM може свідчити про наявність у хворих на АД певних ознак імунodefіциту, який характеризується високою схильністю хворих до інфекцій. Окрім того, транзиторний або постійний дефіцит IgA в крові (разом із секреторним IgA) деякі автори називають одним із маркерів установлення діагнозу АД, що найчастіше зустрічається в дитячій дерматологічній практиці та ознакою імунного дисбалансу при АД [7, 13].

Дослідження рівню IL-10 - одного з провідних регуляторних цитокінів, показало, що його вміст у сироватці хворих на АД обох груп у середньому не виходив за межі показників норми і склав  $49,62 \pm 25,12$  пг/мл для першої групи та  $38,35 \pm 17,64$  пг/мл для другої групи хворих на АД.

За результатами кореляційного аналізу між імунологічними показниками в першій групі хворих на АД встановлені статистичні зв'язки: між CD3<sup>+</sup> та CD4<sup>+</sup> ( $R = 0,45$ ;  $p = 0,04$ ), між CD3<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup> ( $R = 0,56$ ;  $p = 0,01$ ),

між CD8<sup>+</sup> та ФАГ ( $R = 0,51$ ;  $p = 0,02$ ), між ЦІК та IgG ( $R = 0,79$ ;  $p = 0,00$ ), між CD8<sup>+</sup> та рівнем лейкоцитів ( $R = -0,58$ ;  $p = 0,01$ ), між CD8<sup>+</sup> та IL-10 ( $R = -0,49$ ;  $p = 0,03$ ). У другій групі хворих на АД встановлені статистичні зв'язки: позитивна кореляція між CD3<sup>+</sup> та CD4<sup>+</sup> ( $R = 0,72$ ;  $p = 0,00$ ), між CD8<sup>+</sup> та ЦІК ( $R = 0,39$ ;  $p = 0,03$ ), між IgA та IgG ( $R = 0,38$ ;  $p = 0,04$ ), між IgM та IgG ( $R = 0,38$ ;  $p = 0,04$ ). Разом з тим, звертають на себе увагу виявлені у хворих на АД першої групи вірогідні негативні залежності рівню загального IgE та рівнів ЦІК ( $R = -0,52$ ;  $p = 0,02$ ) і IgG ( $R = -0,51$ ;  $p = 0,02$ ) (рис. 1), а також вірогідна позитивна залежність рівню загального IgE та відносної кількості еозинофілів ( $R = 0,47$ ;  $p = 0,03$ ) (рис. 2); у хворих на АД другої групи - вірогідні позитивні залежності рівню загального IgE та рівнів ЦІК ( $R = 0,41$ ;  $p = 0,03$ ), IgA ( $R = 0,46$ ;  $p = 0,01$ ) та IgG ( $R = 0,41$ ;  $p = 0,02$ ) (рис. 3).

Рисунок 1. Залежність рівню загального IgE та IgG у хворих на АД з підвищеним рівнем IgE ( $R = -0,51$ ;  $p = 0,02$ )



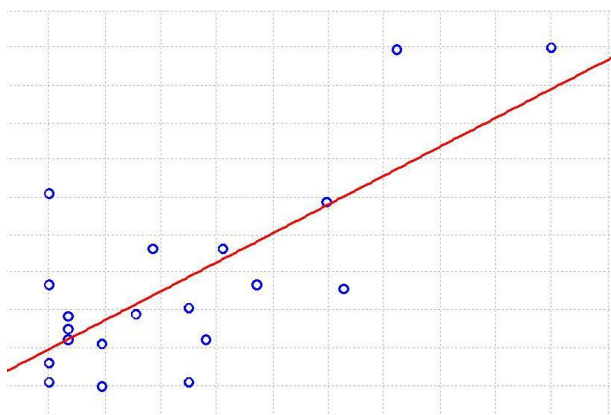


Рисунок 2. Залежність рівню загального IgE та відносної кількості еозинофілів у хворих на АД з підвищеним рівнем IgE ( $R = 0,47$ ;  $p = 0,03$ )

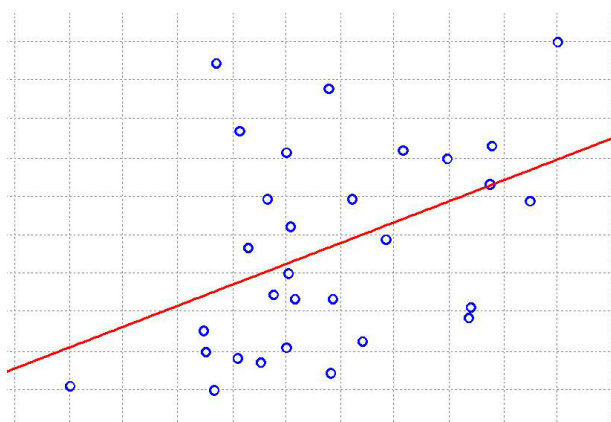


Рисунок 3. Залежність рівню загального IgE та IgG у хворих на АД з нормальним рівнем IgE ( $R = 0,41$ ;  $p = 0,02$ )

Результати позитивної кореляції між  $CD3^+$  та  $CD4^+$  і  $CD8^+$  в обох групах хворих на АД дають можливість відзначити наявність у хворих на АД імунодепресії з недостатністю як загальної кількості Т-лімфоцитів, так і окремих популяцій. Наявність кореляційних зв'язків супресорної популяції Т-лімфоцитів з імунологічними показниками хворих на АД може свідчити про важливе значення активності  $CD8^+$  у розвитку імунологічних процесів [4,16]. Виявлена пряма кореляція між ЦІК і IgG, IgA і IgG, IgM і IgG може свідчити про можливу дисімуноглобулінемію зі зниженням продукції захисних антитіл у хворих на АД, що разом з іншими змінами локального та системного цитокінового профілю, на думку деяких авторів, відображає загальні патогенетичні механізми запалення [12]. Прямий кореляційний зв'язок між концентрацією загального IgE і кількістю еозинофілів у першій групі хворих на АД свідчить про можливий зв'язок патогенетичних механізмів АД з порушенням балансу  $Tx1/Tx2$  – цитокінів на користь підвищення  $Tx2$  – цитокінів, які обумовлюють підвищення рівня IgE та стимулюють еозинофіли до вивільнення різних медіаторів запалення [7]. Негативна та позитивна кореляції концентрації загального IgE та IgG у хворих на АД першої та другої групи (відповідно) можливо зумовлені тим, що низький рівень IgG – антитіл при наявності IgE – антитіл у хворих на АД імовірно відповідає прямому переключенню В – клітин, а високий рівень IgG – антитіл і на-

явність IgE – антитіл – транзиторному переключенню В – клітин [15]. А також може свідчити про наявність персистуючої інфекції у хворих на АД дітей [11].

Отже, отримані результати дослідження показали, поряд з відсутністю виражених імунологічних порушень у групах з різною концентрацією IgE в сироватці дітей хворих на АД у стадії ремісії, певні відмінності імунологічних ознак при IgE- залежному та IgE- незалежному АД, що визначає необхідність подальшого вивчення різних форм АД для розкриття нових аспектів етіології та патогенезу цього захворювання.

## Література

1. Бакиров И.Ш. Клинико-иммунологические особенности больных хроническими дерматозами/ И.Ш. Бакиров, А.В. Рыбин, Н.И. Потатуркина-Нестерова [и др.] // Фундамент. исследования. – 2010. – № 4 – С. 17-21.
2. Галлямова Ю.А. Распространенность atopического дерматита среди детей Российской Федерации / Ю.А. Галлямова, М.П. Чернышова, Ю.Б. Тихонова // Вопросы современ. педиатрии. – 2009. – Т.8, №2. – С. 122-123.
3. Даутов Ф. Ф. Влияние загрязнений атмосферного воздуха на аллергическую заболеваемость детей в крупном промышленном городе / Ф. Ф. Даутов, Р. Ф. Хакимова, Н. З. Юсупова // Гигиена и санитария. – 2007. – № 2. – С. 10-12.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Дранник Г.Н. – К. : ООО «Полиграф плюс», 2010. – 552 с.
5. Дыбунова Е.Л. Распространенность аллергических заболеваний у детей, проживающих в различных эколого-географических условиях / Е.Л. Дыбунова, А.А. Модестов, Р.Н. Терлецкая [и др.] // Вопросы современ. педиатрии. – 2007. – Т. 6, №4. – С. 12-16.
6. Іщейкін К.Є. Атопічний дерматит чи синдром атопічної екземи/ дерматиту: pro та contra. Погляди на механізми розвитку алергії та атопії / К.Є. Іщейкін, В.І. Степаненко, І.П. Кайдашев // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2007. – № 4. – С. 11-16.
7. Короткий Н.Г. Современные аспекты патогенеза и лечения atopического дерматита у детей / Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов // Лечащий врач. – 2007. – № 5. – С. 56-60.
8. Курченко А.І. Атопічний дерматит: характеристика змін системного та локального імунітету : Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – К., 2007. – 30 с.
9. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [ Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.О. та ін. ] ; За ред. І.П. Кайдашева. – Полтава : Полімет, 2003. – 320 с.
10. Норма в медицинской практике: Справочное пособие / Составит. А.В. Литвинов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 144 с.
11. Огородова Л.М. Сравнительная характеристика содержания IgE у детей с atopическими заболеваниями, протекающими на фоне персистирующих инфекций / Л.М. Огородова, О.В. Козина, В.Ф. Раенко [и др.] // Аллергология. – 2005. – № 1. – С. 13-16.
12. Просекова Е.В. Аллергические заболевания у детей: особенности цитокинного и иммунного статуса / Е.В.Просекова, В.В.Деркач, Т.Н. Шестоковская [и др.] // Иммунология. – 2007. – №3. – С. 157-161.
13. Просекова Е.В. Динамика цитокинного профиля при аллергических заболеваниях у детей / Е.В. Просекова, В.В. Деркач, Т.Н. Шестовская [и др.] // Тихоокеанский мед. журн. – 2009. – № 4. – С. 20 – 22.
14. Ревякина В.А. Результаты национального многоцентрового клиничко – епидемиологического исследования atopического дерматита у детей / В. А. Ревякина, Л. М. Огородова, И. А. Деев [и др.]// Аллергология. – 2006. – №1. – С. 3-9.
15. Свирицкая Е.В. Продукция IgG и цитокинів у больных atopическим дерматитом / Е.В.Свирицкая, М.А.Шевченко, Л.Г. Алексеева [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2005. – № 1. – С. 40 - 45
16. Ярилин А.А. Естественные регуляторные Т - клетки / А.А. Ярилин // Росс. мед. журн. – 2007. – № 1. – С. 43-48.
17. Bieber Th. Atopic Dermatitis / Th. Bieber // NEJM. – 2008. – V. 358, № 14. – P. 1483-1494.



18. Johansson S.G.O. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force / S.G.O. Johansson, J.O. Hourihane, J. Bousquet [et al.] // Allergy. - 2001. - V. 56. - P. 813 - 824.
19. Krakowski A. C. Management of Atopic Dermatitis in the Pediatric Population / A.C. Krakowski, L.F. Eichenfield, M.A. Dohil // Pediatrics. - 2008. - V. 122, № 4. - P. 812-824.

### Реферат

ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С УЧЕТОМ УРОВНЯ ОБЩЕГО IgE

Левченко Л.Ю.

Ключевые слова: атопический иммунитет, дети, клеточный и гуморальный иммунитет, иммуноглобулин E. Атопический дерматит (АД) – одно из самых распространенных аллергических заболеваний у детей. Целью исследования стало определение состояния иммунитета у детей, больных АД, с учетом уровня общего IgE для улучшения диагностики и лечения заболевания. Обследовано 50 детей от 2 до 7 лет с АД. Высокий уровень общего IgE определен у 40% обследованных на АД (первая группа), у 60% - уровень общего IgE была в пределах нормы (вторая группа). В обеих группах больных АД отмечена тенденция к снижению уровней CD3 и CD8, снижение уровней IgA и IgG; во второй группе больных АД - тенденция к увеличению концентрации ЦИК. Остальные иммунологические показатели больных АД существенно не отличались от показателей практически здоровых людей. Проведенное исследование определяет необходимость дальнейшего изучения IgE- зависимого и IgE- независимого АД.

### Summary

ESTIMATION OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS SUBJECT TO TOTAL IgE LEVEL

Levchenko L.Yu.

*Key words: atopic dermatitis, children, cell and humoral immunity, immunoglobulin E.*

The atopic dermatitis (AD) is one of the most widespread allergic diseases among children. The main task of this study is to determine the immune state of children with AD, taking in account the level of total IgE in order to improve the diagnostic and treatment of the disease. 50 children with AD aged 2 - 7 were examined. High level of total IgE was found in 40 % of the children with AD (first group), and 60% of children showed normal total IgE (second group). Both AD patients' groups demonstrated a tendency to lower the levels of CD3 and CD8 as well as to lower the levels of IgA and IgG; while in the second group of AD patients there was a tendency to increase the concentration of CIC. Other immunological parameters of AD patients did not significantly differ from ones of relatively healthy people. The study outlines the necessity in further research of IgE - associated and non- IgE- associated AD.

616.12-005.4-002.1

**Приходько Н.П.**

### **ДИФЕРЕНЦІЙНІ ЗНАЧЕННЯ АУТОІМУНІТЕТУ ДО ШАПЕРОНУ 60, С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ 10 У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ФОРМИ ІХС**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

З метою визначення особливостей змін СРП, ІЛ 10 та аутоантитіл до БТШ 60 у хворих на гострі форми ІХС обстежили 25 хворих на прогресуючу стенокардію ІА класу та 27 хворих ГІМ. За результатами імуноферментного аналізу встановлені зміни, що представлені в такій послідовності -  $M \pm SEM$ ;  $SD$ ; 95%  $CI$ ,  $Med$ ;  $Q$ . У хворих на прогресуючу стенокардію напружи показник частки від поділу добутку аутоантитіл до шаперону 60 та СРП до рівня ІЛ 10 становив  $186,66 \pm 68,39$ ;  $341,94$  у.од.,  $P_{\text{св}}=0,019$  (за тестом Краскела-Уолеса) в порівнянні з хворими на неускладнений ГІМ  $36,18 \pm 26,75$ ;  $75,67$  у.од. та ускладнений ГІМ  $140,80 \pm 41,67$ ;  $181,65$  у.од. Частка від поділу лейкоцитів третьої доби до рівня ІЛ 10 була найбільшою у хворих на ускладнений ГІМ:  $1,52 \pm 0,28$ ;  $1,21$  у.од.;  $(0,94-2,11)$ ;  $1,45$ ;  $(0,16-2,10)$ ;  $P_{\text{Анова 1-2-3}}=0,020$ , в порівнянні з хворими на ГІМ без ускладнень та прогресуючу стенокардію. Переважання активації протизапальних інтерлейкінів, зокрема ІЛ 10 над зростанням абсолютної кількості фагоцитів є характерною ознакою неускладненого ГІМ ( $26,62 \pm 13,24$ ;  $37,45$  у.од.;  $(-4,69-57,93)$ ;  $37,45$ ) та нестабільної стенокардії ( $20,01 \pm 7,01$ ;  $35,05$  у.од.;  $(5,54-34,48)$ ;  $3,69$ ;  $P_{\text{тв}}=0,031$ ).

Ключові слова: прогресуюча стенокардія, гострий інфаркт міокарда, аутоантитіла до білка теплового шоку 60, інтерлейкін 10, С-реактивний протеїн.

Фрагмент ініціативної теми: „Значення прозапальних, проаритмічних, дисметаболических факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування” (№ державної реєстрації: 0106U001649)

### Вступ

Протягом останнього десятиріччя були досягнуті значні успіхи у лікуванні гострого коронарного синдрому (ГКС), але, на жаль, захворюваність і смертність, пов'язані з цією патологією, залишаються високими й досі [11]. Останнім часом дещо змінилися уявлення

про механізми дестабілізації атеросклеротичної бляшки, що призводить до загострення ішемічної хвороби серця (ІХС) [1, 6]. На перше місце виведено виходять такі фактори, як системне та місцеве запалення [3, 4, 10]. Первинною ланкою в цьому процесі є дисбаланс між прозапальними та протизапальними фак-

торами [1, 12-14]. Саме прозапальні фактори стимулюють утворення та подальший вихід вторинних медіаторів, таких як нейропептиди та деривати арахідонової кислоти [2, 5, 9]. Кількість цитокінів у крові різко підвищується у хворих з ішемічними пошкодженнями і плазматичні рівні цитокінів можуть слугувати прогностичними критеріями завершення захворювання [7, 8].

Метою дослідження було визначити особливості змін показників С-реактивного протеїну (СРП), інтерлейкіну 10 (ІЛ 10) та аутоантитіл до білка теплового шоку 60 у хворих на прогресуючу стенокардію та гострий інфаркт міокарда.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єктом дослідження були 27 хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ), середній вік яких становив  $64,15 \pm 1,58$ ;  $8,23$  (М $\pm$ SEM;SD). Кількість чоловіків, що взяли участь в обстеженні, становила 16 (59,3%) та 11 (40,7%) жінок. У 23 із 27 (85,2%) обстежених діагностовано ГІМ з підйомом сегмента ST та глибоким зубцем Q або комплексом QS та у 4 (14,8%) – ГІМ без підйому сегменту ST. Ускладнений перебіг ГІМ мали 19 (70,4%) із 27 осіб. 11 (40,7%) хворих із 27 мали повторний ГІМ. 23 (85,2%) із 27 хворих відмічали в анамнезі стенокардію. У 9 (33,3%) хворих визначили ХСН І ст. за М.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, ІІ ФК за NYHA, у 17 (63,0%) – ІІА ст., ІІІ ФК за NYHA та у 1 (3,7%) ІІБ ст. ІІІ ФК за NYHA. Група хворих на прогресуючу стенокардію ІА класу: 25 хворих на, середній вік яких склав  $64,52 \pm 1,82$ ;  $9,08$  років. Кількість чоловіків, що взяли участь в обстеженні становила 13 (52%) із 25. Середній вік чоловіків склав  $61,00 \pm 2,09$ ;  $7,53$  років, а жінок  $68,33 \pm 2,70$ ;  $9,36$  років. 10 (40%) хворих віком до 60 років, 10 (40%) похилого віку (60-74 років) та 5 (20%) старечого віку (75-84 років). Клінічна характеристика основної групи хворих: тривалість в анамнезі стенокардії у чоловіків дорівнювала  $5,15 \pm 1,62$ ;  $5,84$  років, а у жінок –  $4,91 \pm 1,26$ ;  $4,38$  років. У 24 (96%) хворих із 25 діагностували супутню гіпертонічну хворобу, в тому числі 6 (24%) ІІ стадії та 18 (72%) ІІІ стадії. У 16 (64%) з 25 хворих відмічали постінфарктний кардіосклероз. У 5 (20%) осіб під час госпіталізації спостерігали гіпертонічний криз другого порядку. У 3 (12 %) хворих спостерігалась ХСН І ст. за М.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, ІІ ФК за NYHA, у 22 (88 %) – ІІА ст., ІІІ ФК за NYHA.

Група порівняння: 10 здорових осіб контрольної групи.

Обстеження хворих проводилось згідно стандартам України. Діагноз ГІМ визначали відповідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського кардіологічного товариства (ESC) 2008 р. та відповідно до стандартів надання допомоги кардіологічним хворим за наказом № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р.

Статистичний аналіз включав двохвибірковий t критерій Ст'юдента для 2-х незалежних вибірок варіабельностей з метою перевірки гіпотези за прийняття або виключення нульової гіпотези за рівність середніх (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., (1989-2004). Нормальність розподілу варіацій перевіряли за результатами однофакторних тестів Колмогорова-Смирнова та Shapiro-Wilks. Якщо варіабельності не мали нормального розподілу, то використовували непараметричні методи статистики, зокрема, Mann-Whitney U (MW). Якщо варіабельності відхилялись від нормального розподілу, то використовували непараметричні еквіваленти ANOVA/MANOVA тестів, зокрема, Kruskal-Wallis аналіз рангів [1].

## Результати та їх обговорення

Аналіз показників частки від поділу добуток аутоантитіл до шаперону 60 та СРП до рівня ІЛ 10 дозволив виявити найбільший його рівень у хворих на прогресуючу стенокардію напруги, в порівнянні з хворими на ускладнений та неускладнений ГІМ. Тобто, у хворих на прогресуючу стенокардію напруги він становив (середня: М $\pm$  стандартна похибка: SEM; стандартне відхилення: SD)  $186,66 \pm 68,39$ ;  $341,94$  у.од.,  $P_{kw}=0,019$  (за тестом Краскела-Уолеса) в порівнянні з хворими на неускладнений ГІМ  $36,18 \pm 26,75$ ;  $75,67$  у.од. та ускладнений ГІМ  $140,80 \pm 41,67$ ;  $181,65$  у.од. Цей показник відображає співвідношення прозапальних, в тому числі і аутоімунних, факторів до протизапального потенціалу організму.

Частка від поділу лейкоцитів третьої доби до рівня інтерлейкіну 10 була найбільшою у хворих на ускладнений гострий інфаркт міокарда, в порівнянні з хворими на інфаркт без ускладнень та прогресуючу стенокардію. Такі зміни показника свідчать про співвідношення лейкоцитарної реакції як одного з проявів запальної реактивності, до протизапальної активності за участі інтерлейкіну 10 у хворих на ускладнений гострий інфаркт міокарда на відміну від неускладненого інфаркту та прогресуючої стенокардії напруги (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика частки від поділу лейкоцитів третьої доби та інтерлейкіну 10 у хворих на прогресуючу стенокардію, неускладнений інфаркт міокарда та ускладнений інфаркт міокарда (М $\pm$  SEM; SD; CI 95%; Med; Q).

Показник	Хворі на прогресуючу стенокардію (n=25)	Хворі на неускладнений ГІМ (n=8)	Хворі на ускладнений ГІМ (n=19)
Частка від поділу лейкоцитів третьої доби та інтерлейкіну 10, у. од.	$0,97 \pm 0,21$ ; $1,06$ ; (0,53-1,41); $0,30$ ; (0,04-1,82); непараметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,001$ ; $P_{kw} (1-2-3)=0,012$ ;	$0,26 \pm 0,14$ ; $0,33$ ; (-0,06-0,58); $0,13$ ; (0,03-0,38); непараметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,002$ ; $P^*(2-3)=0,018$ ; $P'(2-3)=0,020$ ;	$1,52 \pm 0,28$ ; $1,21$ ; (0,94-2,11); $1,45$ ; (0,16-2,10); параметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,145$ ; гомогенний за Levene $P_{lev}=0,815$ ; $P_{Anova} 1-2-3=0,020$ ;

Примітки: М – середня, SEM – стандартна похибка, SD – стандартне відхилення, 95% CI – 95% довірчі інтервали для середньої, Med – медіана, Q – нижні та верхні квартилі.  $P_{kw} (1-2-3)$  – різниця між групами за даними тесту Kruskal-Wallis (kw),  $P_{sw}$  – лінійність за тестом Shapiro-Wilk,  $P_{ks}$  – лінійність за тестом Колмогорова-Смирнова,  $P_{ANOVA} 1-2-3$  – різниця між групами за даними дисперсійного аналізу варіабельностей з лінійним характером розподілу (ANOVA).  $P^*$  – різниця між групами за даними однофакторного дисперсійного аналізу з множинними тестами порівнянь за критерієм Tukey HSD.  $P'$  – різниця між групами за даними однофакторного дисперсійного аналізу з множинними тестами порівнянь за критерієм Bonferroni.

Співвідношення рівня інтерлейкіну 10 до числа абсолютної кількості фагоцитів (мікро- та макрофагоцитів) було найбільшим у хворих на прогресуючу стенокардію.

нокардію напруги та неускладнений інфаркт міокарда (табл. 2).

**Таблиця 2**  
**Порівняльна характеристика частки від поділу лейкоцитів третьої доби та інтерлейкіну 10 у хворих на прогресуючу стенокардію, неускладнений інфаркт міокарда та ускладнений інфаркт міокарда ( $M \pm SEM$ ;  $SD$ ;  $CI$  95%;  $Med$ ;  $Q$ ).**

Показник	Хворі на прогресуючу стенокардію (n=25)	Хворі на неускладнений ГІМ (n=8)	Хворі на ускладнений ГІМ (n=19)
Частка від поділу рівня інтерлейкіну 10 та рівня абсолютної кількості фагів, ум.од.	20,01 $\pm$ 7,01; 35,05; (5,54-34,48); 3,69; Pmw=0,031; непараметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,0001$ ;	26,62 $\pm$ 13,24; 37,45; (-4,69-57,93); 37,45; непараметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,006$ ;	4,24 $\pm$ 1,85; 8,07; (0,35-8,13); 8,08; непараметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,0001$ ;
Частка від поділу рівня С-реактивного протеїну та рівня абсолютної кількості фагів, ум.од.	2,82 $\pm$ 0,27; 1,37; (2,26-3,39); 2,83; (0,82-38,14); Pmw=0,012; параметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,776$ ; гомогенний за Levene $P_{lev}=0,714$ ;	1,94 $\pm$ 0,38; 1,08; (1,04-2,84); 1,08; (2,83-53,10); параметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,166$ ; PANOVA 1-2-3=0,006;	1,59 $\pm$ 0,26; 1,11; (1,05-2,13); 1,98; (0,60-5,83); параметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,055$ ; $P^*(1\sim3)=0,006$ ; $P'(1\sim3)=0,006$ ;

**П р и м і т к и :**  $M$  – середня,  $SEM$  – стандартна похибка,  $SD$  – стандартне відхилення, 95%  $CI$  – 95% довірчі інтервали для середньої,  $Med$  – медіана,  $Q$  – нижні та верхні квартилі.  $P_{kw}$  (1~2~3) – різниця між групами за даними тесту  $Kruskal-Wallis$  ( $kw$ ),  $P_{sw}$  – лінійність за тестом  $Shapiro-Wilk$ ,  $P_{ks}$  – лінійність за тестом  $Kolmogorova-Smirnova$ ,  $PANOVA1-2-3$  – різниця між групами за даними дисперсійного аналізу варіабельностей з лінійним характером розподілу ( $ANOVA$ ).  $P^*$  – різниця між групами за даними однофакторного дисперсійного аналізу з множинними тестами порівнянь за критерієм  $Tukey HSD$ .  $P'$  – різниця між групами за даними однофакторного дисперсійного аналізу з множинними тестами порівнянь за критерієм  $Bonferroni$ .

Значення частки від поділу рівня С-реактивного протеїну до абсолютної кількості фагоцитів у хворих на інфаркт міокарда виявлено нижчим, ніж у хворих на прогресуючу стенокардію напруги.

### Висновки

1. Виражена запальна активність на фоні зниження протизапальної реактивності є характерною особливістю для хворих з передінфарктним станом – прогресуючою стенокардією напруги. Помірна запальна та аутоімунна активність зі зниженням протизапального потенціалу притаманна хворим на ускладнений гострий інфаркт міокарда та відповідно мінімальні зрушення вказаної реактивності властиві для хворих на неускладнений гострий інфаркт міокарда.

2. Збільшення рівня співвідношення лейкоцитарної реактивності організму третьої доби до рівня інтерлейкіну 10 відображає ускладнений перебіг гострого інфаркту міокарда, на відміну від неускладненого гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії.

3. Переважання активації протизапальних інтерлейкінів, зокрема інтерлейкіну 10 над зростанням абсолютної кількості мікро- та макрофагоцитів є характерною ознакою неускладненого гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії в порівнянні з тими, хто мав ускладнений перебіг гострого інфаркту міокарда.

4. Для хворих на нестабільну стенокардію характерна переважна активація продукції С-реактивного протеїну над рівнем мікро- та макрофагоцитів крові в порівнянні з хворими на неускладнений та ускладнений гострий інфаркт міокарда.

### Література

- Бобров В.О. Адаптаційні ішемічні і реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії / В.О. Бобров, С.К. Кулішов. – Полтава : Дівосвіт, 2004. – 240 с.
- Гулько І.Н. Роль процесів свободно радикального окислення в розвитку ендотеліальної дисфункції та гемореологічних порушень у больних с острым коронарным

- синдромом / І.Н. Гулько // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 5 (31). – С. 138-141.
- Дем'янець С.В. Роль протизапального інтерлейкіну-10 у патогенезі атеросклерозу / С.В. Дем'янець // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 6. – С. 100-105.
- Драпкина О.М. Роль шаперонов в патогенезі серцево-судинних захворювань і кардіопротекції / О.М. Драпкина, Я.І. Ашихмин, В.Т. Івашкин // Российские Медицинские Вести – 2008. – Т. XIII, №1. – С.56-69.
- Кулішов С.К. Особливості діагностики хворих з гострим інфарктом міокарда в літньому та старечому віці / С.К.Кулішов, Є.О. Воробйов, Н.П.Приходько, О.А.Черевко // Проблеми старения и долголетия. -2008. - Т. 17, № 3. - С.303-309.
- Куч Н.П. Сучасний стан проблеми аутоімунних механізмів патогенезу ішемічної хвороби серця/ Н.П.Куч, О.А.Черевко, О.А. Шкляренко, Ю.В.Шапошник // Науково- практична конференція молодих вчених «Медична наука-2007», стаття «Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії». – Полтава. - 2007. - Т. 7, № 4 (20).- частина 1. - С.360-364.
- Лебедінська М. Р. Особливості рівня прозапальних цитокінів, жирнокислотного, енергетичного обміну та клітинної проникності у хворих на ішемічну хворобу серця (стабільна стенокардія напруги) [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / М.Р. Лебедінська. – К., 2006 – 19 с.
- Перемот С.Д. Активність цитокінів у хворих на гострий коронарний синдром/ С.Д. Перемот, М.В. Смілянська, А.Ю. Волянський [та ін.] // Аналіз Мечніковського інституту. – 2010. – №3. – С. 33-37.
- Ghayour-Mobarhan M. Heat shock protein antibody titers are reduced by statin therapy in dyslipidemic subjects: a pilot study/ M. Ghayour-Mobarhan, D.J. Lamb, N. Vaidya, C. Livingstone [et al.] // Angiology. – 2005. – № 56. – P.61-68.
- Kocsis J. Antibodies against the human heat shock protein hsp70 in patients with severe coronary artery disease / J. Kocsis, A. Veres, A. Vataj [et al.] // Immunol. Invest. – 2002. – № 31. – P.219-231.
- Leon A.S. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation / A.S. Leon, B.A. Franklin, F. Costa, [et al.] // Circulation. – 2005. – №111. – P.369-376.



12. Milani R.V. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training / R.V. Milani, C.J. Lavie, M.R. Mehra // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – №43. – P. 1056-1061.
13. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis/ Q. Xu // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – №22. – P.1547-1559.
14. Zhu J. Antibodies to human heat-shock protein 60 are associated with the presence and severity of coronary artery disease: evidence for an autoimmune component of atherogenesis/ J. Zhu, A.A. Quyyumi, D. Rott, [et al.] // Circulation. – 2001. – №103. – P.1071-1075.

### Реферат

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ АУТОИММУНИТЕТА К ШАПЕРОНУ 60, С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНУ И ИНТЕРЛЕЙКИНУ 10 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ФОРМАМИ ИБС  
Н.П. Приходько

Ключевые слова: прогрессирующая стенокардия, острый инфаркт миокарда, аутоантитела к белку теплового шока 60, интерлейкин 10, С-реактивный протеин.

С целью определения особенностей изменений СРП, ИЛ 10 и аутоантител к БТШ 60 у больных на острые формы ИХС обследовали 25 больных с прогрессирующей стенокардией ІА класса и 27 больных ОИМ. По результатам иммуноферментного анализа установлены изменения, представленные в следующей последовательности -  $M \pm SEM$ ; SD; 95% CI, Med; Q. У больных с прогрессирующей стенокардией напряжения показатель частного от деления произведения аутоантител к шаперону 60 и СРП до уровня ИЛ 10 составлял  $186,66 \pm 68,39$ ; 341,94 у.о.,  $P_{Kw} = 0,019$  (по тесту Краскела-Уоллеса) по сравнению с больными неосложненным ОИМ  $36,18 \pm 26,75$ ; 75,67 у.о. и осложненным ОИМ  $140,80 \pm 41,67$ ; 181,65 у.о. Частное от деления лейкоцитов третьих суток к уровню ИЛ 10 было наибольшим у больных осложненным ОИМ:  $1,52 \pm 0,28$ ; 1,21 у.о.; (0,94-2,11); 1,45; (0,16-2,10);  $P_{Anova\ 1-2-3} = 0,020$ , по сравнению с больными на ОИМ без осложнений и прогрессирующей стенокардией. Преобладание активации противовоспалительных интерлейкинов, в частности ИЛ 10, над ростом абсолютного количества фагоцитов является характерным признаком неосложненного ОИМ ( $26,62 \pm 13,24$ ; 37,45 у.о.; (-4,69-57,93); 37,45; ) и нестабильной стенокардии ( $20,01 \pm 7,01$ ; 35,05 у.о.; (5,54-34,48); 3,69;  $P_{mw} = 0,031$ ).

### Summary

DIFFERENTIAL IMPORTANCE OF AUTOIMMUNITY TO CHAPERONE 60, C-REACTIVE PROTEIN AND INTERLEUKIN 10 IN PATIENTS WITH ACUTE FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Prihodko N.P.

Key words: progressive angina, acute myocardial infarction, autoantibodies to heat shock protein 60, interleukin 10, C-reactive protein.

25 patients with progressive angina class IA and 27 patients with AMI were inspected to determine the peculiarities of CRP, IL 10 and autoantibodies to HSP 60 in patients with acute forms of IHD. According to the results of ELISA we had established the changes presented in the following order -  $M \pm SEM$ ; SD; 95% CI, Med; Q. In patients with progressive angina pectoris the quotient obtained from the division of product of autoantibodies to chaperones 60 and CRP to the level of IL 10 was  $186,66 \pm 68,39$ ; 341,94 c. un.,  $P_{Kw} = 0,019$  (Kruskal-Wallis test) compared patients with uncomplicated AMI  $36,18 \pm 26,75$ ; 75,67 u.od. AMI complicated and  $140,80 \pm 41,67$ ; 181,65 c. un. The quotient of leukocytes division to the level of IL 10 on the 3rd day was the greatest in patients with complicated AMI:  $1,52 \pm 0,28$ ; 1,21 c. un.; (0,94-2,11) 1.45, (0,16-2,10);  $P_{Anova\ 1-2-3} = 0,020$ , compared with AMI patients without complicated AMI and progressive angina. Prevalence of anti-inflammatory interleukins activation, particularly IL 10 over the growth the absolute number of phagocytes are common symptoms of uncomplicated AMI ( $26,62 \pm 13,24$ ; 37,45 u.od.; (-4,69-57,93) 37,45; ) and unstable angina ( $20,01 \pm 7,01$ ; 35,05 u.od.; (5,54-34,48), 3,69;  $P_{mw} = 0.031$ ).

УДК 616.89-008:616.212-01-07

Скрипніков А.М., Боднар Л.А., Шеффель А.С.

### ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ НЕВРОТИЧНОГО РЕГІСТРУ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕФЕКТАМИ ТА ДЕФОРМАЦІЯМИ ЗОВНІШНЬОГО НОСА

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*В статті на синдромальному рівні проаналізовані клініко-психопатологічні характеристики пацієнтів з дефектами і деформаціями зовнішнього носа. Діагностували широкий спектр несприятливих психічних розладів, серед яких переважала тривожно-депресивна симптоматика; рідше виявляли астеноневротичний, дисморфобічний та істероформний синдроми.*

Ключові слова: дефекти та деформації носа, клініко-психопатологічне обстеження, психопатологічні синдроми, ринопластика.

### Вступ

В Україні протягом останніх років реєструється значне збільшення кількості осіб, які бажають змінити форму свого носа з різних причин. Мотивами звернення до пластичних хірургів можуть бути суто медичні показання, пов'язані з травматизмом у сучасному урбаністичному суспільстві (автокатастрофи, опіки, вогнепальні поранення), онкологічною патологією, ви-

сокою частотою вроджених вад, а також впливом несприятливої екологічної ситуації на прискорення процесів старіння [1-5]. Часто у таких випадках усунення деформації чи дефекту є просто необхідним не тільки з косметичної точки зору, а з метою відновлення фізіологічних функцій органу.

Особливе місце серед мотивів звернення до пластичних хірургів є бажання за допомогою змін зов-



нішності вирішити проблеми особистого та комунікативного характеру, відповідати певному ідеалу краси [6,7].

Тому перед проведенням ринопластики слід правильно оцінити психічний стан пацієнтів та співставити його з тяжкістю косметичного дефекту. Важливо виокремити хворих, які дійсно потребують оперативного втручання, від осіб з надмірним естетичним відчуттям та неадекватним ставленням до свого дефекту. При цьому провідного значення набувають характерологічні особливості пацієнтів та їх реакції на дефект чи деформацію носа, від аналізу та врахування яких залежить вибір оптимальної лікувальної тактики.

Мета роботи – визначити клініко-психопатологічні характеристики пацієнтів з дефектами та деформаціями зовнішнього носа.

### **Матеріали та методи дослідження**

Для реалізації поставленої мети проведено клініко-психопатологічне обстеження 60 пацієнтів (чоловіків – 27, жінок – 33) з дефектами та деформаціями зовнішнього носа, які готувалися до ринопластики. В обстежених дефекти чи деформації (широкі крила носа, горбо- та сідлоподібний ніс, широкий (роздвоєний) кінчик носа, викривлена спинка носа, вроджене широке розташування носових кісток) були помітні для оточуючих, відхилялись від встановленої естетичної норми, прийнятої в косметології, але не спотворювали зовнішність особи та не порушували фізіологічних функцій органу.

Основними мотивами звернення до пластичних хірургів було бажання досягти ідеального образу та завдяки зміні зовнішності налагодити порушені міжособистісні стосунки або ж досягти успіху в професійній сфері використовуючи переваги власної зовнішності.

Обстеження пацієнтів проводилося за допомогою клініко-психопатологічного методу, який передбачав аналіз та характеристику скарг, анамнезу хвороби та життя, психічного стану хворих, супутньої соматичної та неврологічної патології.

Психічні та поведінкові розлади, виявлені в ході проведеного дослідження, реєстрували та систематизували на синдромальному рівні.

### **Результати та їх обговорення**

Проведені дослідження показали, що у пацієнтів з дефектами та деформаціями зовнішнього носа, які готувалися до ринопластики, виявлені різні варіанти несприятливих психопатологічних синдромів.

В обстежених найчастіше (n=23, 38,3%) проявлялася депресивна симптоматика і, відповідно, діагностувався депресивний синдром як окремо, так і у різних поєднаннях.

Провідними скаргами пацієнтів були: знижений настрій, швидка втомлюваність і зниження працездатності, загальмованість мислення, порушення сну, втрата апетиту, рідше – періодичний головний біль, коливання артеріального тиску та зниження лібідо. Пригнічення стану хворі пов'язували із переживаннями через наявний дефект чи деформацію носа. Низька самооцінка, уявлення про свою недосконалість, неспроможність та непривабливість супроводжувались негативізмом у відношенні до теперішнього та майбу-

тнього, переконанням у відсутності перспектив щодо можливості отримувати від життя задоволення. Найбільше пацієнтів (n=7, 11,6%) з депресивною симптоматикою скаржилися на невмотивовану тривожність, внутрішній неспокій, напругу, страх перед операцією, нав'язливе очікування невдалого результату, що дозволило діагностувати тривожно-депресивний синдром.

Практично з однаковою частотою у хворих з депресивними проявами діагностували астено-депресивний та депресивно-іпохондричний синдроми (n=4, 6,6% та n=5, 8,3% відповідно). Обстежені з астено-депресивною симптоматикою були дратівливі, плаксиві, відрізнялися підвищеною чутливістю до зовнішніх подразників. Хворі з депресивно-іпохондричним синдромом мали численні соматичні скарги, постійно концентрувалися на неприємних відчуттях в тілі та власному дефекті.

У 3 пацієнтів (5,0%) депресивні симптоми поєднувалися з obsesivним компонентом, який мав вторинний характер по відношенню до депресивного синдрому. На когнітивному рівні у пацієнтів з'являлися нав'язливі ідеї особистої неповноцінності та непривабливості, відсутності виходу з даної ситуації, що безпосередньо пов'язувалась з наявністю косметичного недоліку.

Майже у третини обстежених (n=17, 28,4%) відмічались прояви тривожного синдрому. Тривога проявлялася відчуттям занепокоєння з приводу очікуваних результатів оперативного втручання одночасно з відчуттям власної безпорадності у цій ситуації та бажанням її уникнути. Когнітивний компонент тривоги характеризувався станом внутрішньої напруги, песимістичним поглядом на майбутнє, нав'язливими думками щодо необхідності провести корекцію дефекту носа, та супроводжувався неприємними емоційними переживаннями. Моторний компонент включав непосидючість, тремтіння, метушливість, головний біль. В усіх тривожний синдром супроводжувався вегетативними проявами: тахікардією, гіпергідрозом, лабільністю артеріального тиску, запамороченням.

У частини обстежених з тривогою (n=8, 13,3%), клінічну картину доповнювали різноманітні сумніви, страхи та побоювання результатів операції, що дозволило діагностувати тривожно-фобічний синдром.

Прояви астено-невротичного синдрому загалом виявили у 9 (15,0%) обстежених. Так, більшість скаржилися на загальну слабкість, швидку втомлюваність і зниження працездатності, важкість зосередження, концентрації уваги, малопродуктивність мислення, пітливість, рідше – періодичний головний біль та порушення сну. Привертати увагу зміни психоемоційного стану обстежених: виражена емоційна лабільність, тривалий поганий настрій з втратою цікавості до життя та концентрацією думок на власному дефекті.

Істероформний синдром діагностований у 5 (8,3%) пацієнтів. Демонстративний радикал проявлявся показністю поведінки, бажанням постійно привертати увагу до своєї особистості. Спроби привернути увагу здійснювались завдяки підвищеній комунікабельності, показній екстравагантності, акцентуванню емоційних реакцій, маніпулюванню оточуючими.

У 6 (10,0%) обстежених діагностований дисморфофобічний синдром, що проявлявся надмірним занепокоєнням з приводу дефекту зовнішнього носа,

який у цих пацієнтів був незначний і майже непомітний. Основними характеристиками симптомокомплексу були: активне прагнення до виправлення «дефекту», виражені ідеї відношення, депресивний або субдепресивний фон настрою. Обстежені мали надцінний комплекс уявлень щодо наявності фізичного недоліку, який надзвичайно негативно впливав на їхнє соціальне та міжособистісне функціонування. Хворі постійно приглядалися до «дефекту», фіксували на носі увагу, постійно доторкалися до нього; скаржилися, що відчувають надмірну увагу оточуючих до носа і неприязне ставлення до себе. Характерним для більшості пацієнтів було гіпертрофоване прагнення всіма можливими способами приховати «ваду», використовуючи винаходи косметичної індустрії та яскраві прикраси. Досить часто такі спроби були відверто невдалими і призводили до абсолютно зворотного результату.

### Висновки

У пацієнтів з дефектами та деформаціями зовнішнього носа, які готувалися до ринопластики, діагностували широкий спектр неспсихотичних психічних розладів, серед яких переважала тривожно-депресивна симптоматика. Найчастіше виявляли депресивний (38,3%), тривожний (28,4%), рідше – астеноневротичний (15%), дисморфобічний (10%) та істероформний (8,3%) синдроми.

Таким чином, пацієнти з дефектами та деформаціями зовнішнього носа потребують індивідуальної

психотерапії та психокорекції виявлених порушень з подальшим визначенням оптимальної лікувальної тактики.

### Література

1. Матвеев В.Ф. Психические нарушения у больных с врожденными косметическими дефектами лица / В.Ф.Матвеев, С.В.Попилина // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 1973. – №5. – С. 725-730.
2. Хритинин Д.Ф. Психические расстройства у пациентов с челюстно-лицевыми деформациями при реконструктивных пластических операциях / Д.Ф. Хритинин, С.В. Прохорова, А.П.Дудаева // Психическое здоровье. – 2008. – №12. – С.17-21.
3. Хритинин Д.Ф. Пограничные психические расстройства у больных с деформациями челюстно-лицевой области / Д.Ф.Хритинин, А.П.Дудаева // Dental Forum. – 2007. – №4. – С.47-54.
4. Боймурадов Ш.А. Частота встречаемости переломов костей носа среди травм лица / Ш.А.Боймурадов // Российская ринология. – 2006. – №6. – С.4-6.
5. Каневская Я.А. Нервно-психические расстройства у лиц с косметическими дефектами: автореф. дис. ... канд.мед.наук. : спец. 19.00.04 «Медицинская психология» / Я.А. Каневская. – Оренбург, 2004. – 20 с.
6. Герасименко Л.О. Клініко-психопатологічні та патопсихологічні особливості пацієнтів з косметичними дефектами та деформаціями обличчя і їх психотерапевтична корекція : дис. ... канд. мед. наук : 19.00.04 / Герасименко Лариса Олександрівна. – Полтава, 2007. – 172 с.
7. Honigman R.J. A review of psychosocial outcomes for patients seeking cosmetic surgery / R.J.Honigman, K.A.Phillips, D.J.Castle // Plast. Reconstr. Surg. – 2004. – V.1. №113(4). – P.1229-1237.

### Реферат

ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ НЕВРОТИЧЕСКОГО РЕГИСТРА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕФЕКТАМИ И ДЕФОРМАЦИЯМИ НАРУЖНОГО НОСА

Скрипников А.Н., Боднар Л.А., Шеффель А.С.

Ключевые слова: дефекты и деформации носа, клинко-психопатологическое обследование, психопатологические синдромы, ринопластика.

В статье на синдромальном уровне проанализированы клинко-психопатологические характеристики пациентов с дефектами и деформациями наружного носа. Диагностировали широкий спектр неспсихотических психических расстройств, среди которых преобладала тревожно-депрессивная симптоматика; реже выявляли астеноневротический, дисморфобический и истероформный синдромы.

### Summary

PSYCHOPATHOLOGICAL DISORDERS OF NEUROTIC REGISTER IN PATIENTS WITH DEFECTS AND DEFORMATIONS OF EXTERNAL NOSE

Skrypnikov A.M, Bodnar L.A., Sheffel A.S.

Key words: defects and deformations of external nose, clinical and psychopathological examination, psychopathological syndromes, rhinoplasty.

This article presents the clinical and psychopathological characteristics of patients with defects and deformities of external nose. Wide range of non-psychotic mental disorders were diagnosed with predominant anxiety-depressive symptoms. Dysmorphophobic and hysteroid syndromes were registered more rarely.

УДК 616.858 - 071

Таряник К.А.

## **ОЦІНКА ВИЩИХ КОРКОВИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА НА РІЗНИХ СТАДІЯХ РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАННЯ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Паркінсонізм – це нейродегенеративне захворювання, пов'язане з ураженням базальних гангліїв та стріопалідарної системи, що характеризується поєднанням гіпокінезії з ригідністю, тремором спокою і постуральною нестійкістю. Метою дослідження було оцінити характер вищих коркових функцій, а саме когнитивних порушень та функції нюху у пацієнтів із хворобою Паркінсона в залежності від форми і стадії, віку та тривалості захворювання. Обстежено 20 хворих, які знаходились на обстеженні та лікуванні в неврологічному відділенні ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського. Вивчені особливості когнитивних порушень та функції нюху у пацієнтів із хворобою Паркінсона в залежності від форми і стадії, віку та тривалості захворювання. Встановлена пряма залежність розладу нюхосприйняття від ступеню тяжкості захворювання та тривалості перебігу.*

**Ключові слова:** хвороба Паркінсона, когнитивні порушення, нюхосприйняття, постуральна нестійкість, ригідність.

За останні 5-7 років число пацієнтів із хворобою Паркінсона різко зросло і на сьогоднішній день в Україні реєструється близько 140 випадків захворювання на 100000 населення [1,2, 6, 7, 8]. Вікова категорія хворих значно помолодшала. Серед пацієнтів із хворобою Паркінсона дедалі частіше зустрічаються особи працездатного віку, у яких перебіг захворювання менш сприятливий, а прояви – більш грубі та ведуть до втрати працездатності.

Діагноз хвороби Паркінсона залишається суто клінічним, і додаткові методи обстеження лише допомагають, за наявності сумнівів [3].

Паркінсонізм – це нейродегенеративне захворювання, пов'язане з ураженням базальних гангліїв та стріопалідарної системи, що характеризується поєднанням гіпокінезії з ригідністю, тремором спокою і постуральною нестійкістю [1,2,3,5,10].

В наш час добре вивчена топічна діагностика формування хвороби Паркінсона та його патофізіологічні основи. Захворювання виникає внаслідок порушень нейромедіаторного обміну. При хворобі Паркінсона та вторинному паркінсонізмі страждають екстрапірамідні підкіркові структури, нейромедіатором для яких являється дофамін, який синтезується нейронами чорної субстанції [2,4,7].

За допомогою сучасних методів нейровізуалізації встановлено, що зниження синтезу дофаміну у підкоркових структурах характерне не тільки для хворих паркінсонізмом, але і для клінічно здорових людей похилого віку, воно відображає фізіологічний процес старіння нервової тканини. Але темпи прогресування вікової екстрапірамідної недостатності у хворих із хворобою Паркінсона набагато перевищує швидкість нейродегенерації у здорових досліджуваних, що дає можливість стверджувати про ендегенну, генетично детерміновану природу хвороби Паркінсона. Ця патологія передається із покоління в покоління з вірогідністю до 20%.

Найсучасніші уявлення про молекулярний патогенез паркінсонізму базуються на даних про дисфункції убіквітин-протеасомної системи, яка в нормі забезпечує правильну конформацію білкових молекул, що зібрані на рибосомах. Патологічний білок  $\alpha$ -синуклеїн, що утворюється при порушенні первинних білків, накопичується у нейронах у вигляді тілець Леві – морфологічного внутрішньоклітинного субстрату дегенерації та загибелі нейронів. Специфічним моментом теорії Леві-патології є вибірковість ураження

нервових структур, до яких відносяться і нейрони чорної субстанції. Крім того, відбувається порушення обміну заліза, енергетичний дефіцит нейронів, оксидативний стрес. Всі ці фактори створюють додаткові умови для зниження синтезу дофаміну [1,2].

При апоптозі більш 70% дофамінсинтезуючих нейронів нігостріарної системи кількість дофаміну стає недостатнім для виконання моторних підкоркових центрів та формування повноцінності рухів. Дофаміновий «голод» підкіркових структур мозку у хворих із синдромом паркінсонізму або хворобі Паркінсона підтверджується даними позитронно-емісійної томографії. Зниження дофамінового тормозного контролю викликає підвищення активності других нейромедіаторів – глутамата, ацетилхоліна і т. д., що і призводить до розвитку клініки паркінсонізму. У структурі синдрому паркінсонізму відмічають своєрідні порушення постави (поза «прохача», поза «манекена»), ходи (мікробазія, брадибазія, топтання на місці, сповільнений «старт-рефлекс», ахейрокінез), зміну мови (монотонність, бради- та поліпалія, дисфонія, затухаюча мова), когнитивні порушення. Для дебюта клінічної маніфестації хвороби Паркінсона характерні порушення нюху – гіпосмія або аносмія, що пов'язане із ураженням нюхової цибулини та дорсального ядра блукаючого нерва. Теорія стадійності перебігу захворювання, запропонована Н. Braak та співавторами, пояснює всю послідовність клінічних проявів паркінсонізму (від мінімальних рухових порушень до важкої когнитивної недостатності та депресії), поступовим поширенням Леві-процесу уверх по стовбуру мозку: від центрів нюху та лімбічної системи до структур нігостріатума та кори головного мозку [1,2,3].

Регуляцію когнитивних функцій пов'язують із функціонуванням дорсолатерального префронтального («асоціативного») нейронного кола. Він починається від лобної кори попереду від премоторної ділянки. Ці відділи проектується на дорсолатеральну (дорсальну частину головки хвостатого ядра. Від них імпульсація направляється у вентральне передне та медіодорсальне ядра таламуса [1,4]. Вважається, що дорсолатеральне коло приймає участь у реалізації важких когнитивних функцій, що потребують концентрації уваги.

Значну роль у функціонуванні даного кола можуть відігравати і інші нейромедіаторні системи. Згідно уявлень цілого ряду вчених, саме при порушенні

функцій дорсолатерального префронтального шляху, мезокортикального дофамінергічного шляху та холінергічної системи можуть формуватися три синдроми: брадифренія, підкірково-лобний (фронтостріарний) когнитивний синдром, синдром деменції [1,3,9,10].

На сьогодні, відомо дуже багато класифікацій хвороби Паркінсона на клінічні форми, але більшість з них не виправдали себе. Найбільш прогностично цінним залишається поділ захворювання на тремордомінантні та безтреморні форми. Тремордомінантні форми мають тривале збереження процесів самообслуговування та більш сприятливий прогноз, на відміну від безтреморних форм [3].

Метою нашого дослідження було оцінити характер вищих коркових функцій, а саме когнитивних порушень та функції нюху у пацієнтів із хворобою Паркінсона в залежності від форми і стадії, віку та тривалості захворювання.

Для дослідження даної мети були поставлені наступні задачі:

1. Вивчити особливості когнитивних порушень у пацієнтів із хворобою Паркінсона.

2. Провести порівняльний аналіз проявів когнитивних порушень у пацієнтів із хворобою Паркінсона II та III ст.

3. Оцінити функцію нюху у пацієнтів із хворобою Паркінсона, визначити частоту виникнення та вираженість порушень нюхосприйняття.

Нами було обстежено 20 пацієнтів (10 чоловіків та 10 жінок) із хворобою Паркінсона, які знаходились на обстеженні та лікуванні у неврологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського за період з вересня по січень 2010-2011 років. Середній вік хворих складав 56-75 років. Діагноз встановлювали згідно загальноприйнятої Міжнародної класифікації хвороб. Верифікацію діагнозу хвороби Паркінсона здійснювали згідно з міжнародними клініко-діагностичними критеріями Банку головного мозку Товариства хвороби Паркінсона Великобританії. Ступінь тяжкості захворювання визначали за допомогою Уніфікованої рейтингової шкали оцінки хвороби Паркінсона (UPDRS). Стадію захворювання оцінювали за шкалою Хена та Яра.

Когнитивний статус було оцінено за допомогою дослідження психічного статусу (Mini Mental State Examination). Афективні порушення виявляли за допомогою госпітальної шкали оцінки депресії Бека. Оцінку функції нюху проводили за допомогою набору ароматичних речовин (камфора, м'ята, валеріана, сосновий екстракт, евкаліптове масло). Досліджуваному при закритих очах та зажатій одній половині носа підносили ароматичну речовину і просили сказати, який запах він відчуває, чи однаково добре він відчуває запах кожним носовим ходом окремо.

Серед всіх пацієнтів у частини були зареєстровані змішані форми хвороби і помірний тип прогресування. Серед афективних порушень при паркінсонізмі одним із найбільш частих вважається депресивний синдром. Відомо, що депресія може маскувати псевдодеменцію. У зв'язку з цим попередній аналіз тривожно-депресивних проявів за допомогою шкали Бека з хворобою Паркінсона і хронічною ішемією мозку дозволили виключити депресивні прояви (11 балів і вище).

Оцінюючи когнитивну функцію в залежності від клінічної форми хвороби, були виявлені статистичні відмінності між групами при порівнянні ригідно-тремтучої і акінетико-ригідно-тремтучої форм. Так, при ригідно-тремтучій формі були зареєстровані найбільш високі показники пізнавальних функцій по всім шкалам і зафіксоване найбільше число (52,1%) хворих, при акінетико-ригідно-тремтучих формах хвороби Паркінсона спостерігалися більш низькі результати нейропсихологічного тестування.

За результатами тесту Лурія у всіх хворих спостерігалось зниження пам'яті (62%) при II стадії захворювання за шкалою Хена та Яра та 82% - у хворих із I стадією.

Нами була встановлена пряма залежність розладу нюхосприйняття від ступеня тяжкості захворювання та тривалості перебігу. У 60% хворих із паркінсонізмом I-II стадії виявлено легкі розлади нюхосприйняття у вигляді гіпоосмії та неадекватного сприйняття деяких запахів (відраза від парфумів та деяких квіткових ароматів).

У 40% хворих із III стадією захворювання виявлено грубі порушення у вигляді вираженого зниження нюхосприйняття (сприймають тільки різкі запахи) та надмірного спотворення сприйняття запахів (відраза до приємних ароматів). У цих хворих тривалість перебігу захворювання була найдовшою, що свідчить про значні порушення в системі нюхового аналізатора, які проявляються відмиранням нюхових рецепторів та порушенням передачі імпульсів в кору головного мозку.

Нами було відмічено, що у пацієнтів чоловічої статі відмічаються більш грубі порушення нюху, у зв'язку з тим, що жінки від природи більш чутливіші до різноманітних запахів, оскільки і нюхових рецепторів у них більше.

Після проведеного дослідження нами було зроблено наступні висновки:

1. Для пацієнтів із хворобою Паркінсона на всіх стадіях захворювання характерне уповільнення когнитивних процесів (брадифренія), яка може скласти удаване уявлення про наявність деменції у хворого.

2. Для пацієнтів із хворобою Паркінсона в процесі прогресування стає характерним порушення зорово-просторового сприймання.

3. Для хворих із хворобою Паркінсона характерне порушення пам'яті.

4. Існує пряма залежність розладів нюхосприйняття від ступеню важкості та тривалості перебігу захворювання.

5. В алгоритм обстеження пацієнтів із хворобою Паркінсона рекомендовано включати комплексне нейропсихологічне тестування для раннього виявлення у них хвороби і групи ризику з прогресуванням когнитивних порушень і подальшим формуванням деменцій.

### Література

1. Карабань І. Н. Рациональна фармакотерапия при болезни Паркинсона. Как оправдать ожидания врача и пациента? / И.Н. Карабань // Здоров'я України. – 2007. - №6/1ю – С.21-22.
2. Московко С.П. Клініко-епідеміологічна характеристика Паркінсона і синдрому паркінсонізму в подільському регіоні України : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук / С.П. Московко. – К., 2007. – 20 с.



3. Слободин Т. Н. Нейропротекторное действие агонистов дофаминовых рецепторов на примере прамипексола при лечении больных болезнью Паркинсона / Т.Н. Слободин // Патология. – 2010. – Т.7, №2. – С.38-40.
4. Жукова И.А. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона / И.А. Жукова, Н.Г. Жукова // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – №4. – С.54-58.
5. Иллариошкин С.Н. Молекулярная гетерогенность спорадической болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин, П.А. Сломинский, Г.Х. Багыева [и др.] // Экстрапиримидные заболевания та вік: Матеріали III Української конференції із міжнародною участю : Мат. конф. – Судак, 2009. – С.36-37.
6. Дубівська С.С. Судинний паркінсонізм / С.С. Дубівська // Экстрапиримидные заболевания та вік : Матеріали III Української конференції із міжнародною участю: Мат. конф. – Судак, 2009. – С.31-32.
7. Голик В.А. Эпидемиология инвалидности вследствие болезни Паркинсона на Украине / В.А. Голик, А.В. Ипатов, А.А. Жолоб [и др.] // Экстрапиримидные заболевания та вік : Матеріали III Української конференції із міжнародною участю : Мат. конф. – Судак, 2009. – С.30-31.
8. Яхно Н.Н. Болезнь Паркинсона – достижения и новые вопросы / Н.Н. Яхно // Экстрапиримидные заболевания та вік : Матеріали III Української конференції із міжнародною участю : Мат. конф. – Судак, 2009. – С.19-21.
9. Qureshi G.A. Oxidative stress and Neurodegenerative Disorders / G.A.Qureshi, S.H. Parves. – Oxford, 2007. – 769 p.
10. Tseng K.Y. Cortico-subcortical dynamics in Parkinson's Diseases / K.Y. Tseng. – Chicago, 2009. – 449 p.

### Реферат

#### ОЦЕНКА ВЫСШИХ КОРКОВЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Таряник Е.А.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, когнитивные нарушения, обоняние, постуральная нестабильность, ригидность.

Паркинсонизм – нейродегенеративное заболевание, связанное с поражением базальных ганглиев и стриопаллидарной системы, которое характеризуется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной нестабильностью. Целью исследования было оценить характер высших корковых функций, а именно когнитивных нарушений и функции обоняния у пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от формы и стадии, возраста и длительности заболевания. Обследовано 20 больных, какие находились на обследовании и лечении в неврологическом отделении ПОКБ им. М.В. Скليفосовского. Изучены особенности когнитивных нарушений и функции нюха у пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от формы и стадии, возраста и длительности заболевания.

Установлена прямая зависимость расстройства нюха от степени тяжести заболевания и длительности течения.

### Summary

#### ESTIMATION OF HIGHER CORTEX FUNCTIONS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE IN ITS DIFFERENT STAGES

Tarianyk Ye.A.

Key words: Parkinson's disease, cognitive impairment, smell, postural instability, rigidity.

Parkinson's disease is a progressing neurodegenerative disorder get involved with affection of basal ganglia and striopallidar system and characterized by combination of hyperkinesia, tremor in rest, rigidity, and postural instability. The research was aimed to estimate higher cortex functions, and namely cognitive impairments and olfactory functions in the patient with different forms and stages of Parkinson's disease. We examined 20 patients with Parkinson's disease who were treated at the neurological department of N.V. Sklifosovskiy Poltava Regional Hospital. There is the direct correlation between olfactory disturbances and disease's severity and duration.

УДК 616.127-005.8-002.1

**Шапошник О.А.**

#### **ЗМІНИ РІВНЯ АУТОАНТИТІЛ ДО БІЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКУ 60, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10 У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА, ЯК ПРЕДИКТОРИ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПОДІЙ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава,

*З метою вивчення змін рівня аутоантитіл до білка теплового шоку 60, рівня інтерлейкіну-10 у хворих на гострий інфаркт міокарда, як предикторів несприятливих подій обстежено 47 хворих з гострою формою ішемічної хвороби серця. Визначено, що підвищення частки від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня інтерлейкіну-10, зниження інтерлейкіну-10 визначались у хворих з ускладненим перебігом ГІМ. У хворих на повторний ГІМ характерні більш виражені зміни запального, в тому числі аутоімунного потенціалу в порівнянні з тими, хто мали первинний ГІМ. Отже, отримані результати дозволяють рекомендувати раннє (у перші 72 години захворювання) вимірювання рівнів маркерів запалення, в тому числі аутоімунного (аутоантитіла до шаперону 60), протизапального захисту (інтерлейкін-10) для визначення несприятливих подій ГІМ.*

**Ключові слова:** цитокіни, гострий інфаркт міокарда, атеросклероз.

*Фрагмент ініціативної теми (державний реєстраційний №0106U003238) "Значення прозапальних, проаритмічних, дисметаболических факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування".*

### Вступ

Відомо, що маркери системного запалення, активація яких пов'язана з нестабільністю атеросклеро-

тичної бляшки, можуть використовуватися для оцінки госпітального перебігу гострого інфаркту міокарда (ГІМ) та віддаленого прогнозу [7, 11, 14, 15].

Зміни рівні ІЛ-10, аутоантитіл до білка теплового шоку 60 дозволяють також ідентифікувати пацієнтів з очікуваною найбільшою користю від ранньої інвазивної стратегії та довготривалого антитромботичного лікування [2, 1, 4, 13]. Детальніше вивчення цих маркерів може забезпечити додаткову інформацію про патогенез ГКС. [3, 5, 6, 10, 12].

Через те визначення ролі аутоімунного запалення, білків теплового шоку, обміну цитокінів в перебігу гострого інфаркту міокарда і є актуальною проблемою кардіології.

Метою дослідження було вивчення змін рівня аутоантитіл до білка теплового шоку 60 у хворих на гострий інфаркт міокарда, як предиктора несприятливих подій.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 47 хворих на гострий інфаркт міокарда, середній вік яких становив  $70,32 \pm 6,71$ ; 0,90 ( $M \pm SEM; SD$ ) максимум – 83 роки, мінімум – 40 років. Кількість чоловіків, що взяли участь в обстеженні становила 26 (55,3%) та 21 (44,7%) жінки, середній вік чоловіків склав  $68,71 \pm 1,16$ ; 6,74 ( $M \pm SEM; SD$ ) років, а жінок  $72,82 \pm 1,28$ ; 5,98 років. 19 (40,4%) хворих мали вік до 60 років, 24 хворих (51,1%) були похилого віку (60-74 роки), 4 (8,5%) – старечого віку (75 років і старше). У 37 із 47 (79%) обстежених діагностовано гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST та глибоким зубцем Q або комплексом QS та у 10 (21%) – гострий інфаркт міокарда без підйому сегменту ST. Ускладнений перебіг ГІМ мали 35 (74,5%) із 47 осіб. 16 (34%) хворих із 47 мали повторний ГІМ. У 9 (19,1%) хворих із 47 розвинувся рецидив інфаркту міокарда. 42 (89,4%) обстежених страждали на гіпертонічну хворобу III ст. 35 (74,5%) із 47 хворих відмічали в анамнезі стенокардію. ГСН I класу за класифікацією Т. Killip — J. Kimbal (1969) діагностували у 25 (53,2%) хворих із 47, II клас – у 8 (17%), III клас – 8 (17%), IV – 6 (4,9%). У 13 (27,7%) хворих визначили ХСН I ст. за М.Д. Стражеском, В.Х. Василенком, II ФК за NYHA, у 33 (70,2%) – IIА ст., III ФК за NYHA та у 1 (2,1%) IIБ ст. III ФК за NYHA. Діагноз ГІМ визначали згідно консенсусу ESC/ACC/AHA/WHF, 2007р. та відповідно до стандартів надання допомоги кардіологічним хворим за наказом № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р.[8]. Для визначення стану

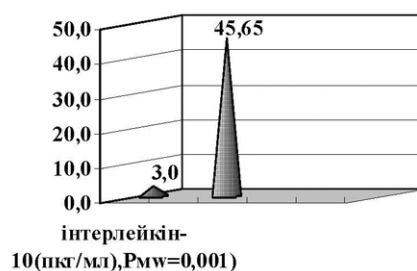
прозапальних процесів використовували твердофазний імуоферментний метод, за допомогою набору реагентів: ProCon IL-10 (С.-Петербург), hsCRP ELISA (США).

Статистичний аналіз включав двохвибірковий t критерій Ст'юдента для 2-х незалежних вибірок варіабельностей з метою перевірки гіпотези за прийняття або виключення нульової гіпотези за рівність середніх (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., (1989-2004). Нормальність розподілу варіацій перевіряли за результатами однофакторних тестів Колмогорова-Смирнова та Shapiro-Wilks. Якщо варіабельності відхилялись від нормального розподілу, то використовували непараметричні еквіваленти ANOVA/ANOVA тестів, зокрема, Kruskal-Wallis аналіз рангів [16, 9].

## Результати та їх обговорення

У хворих на гострий інфаркт міокарда з ускладненим перебігом відмічається більш високий рівень ІЛ-10 в порівнянні з тими, хто мали ускладнення, зворотня закономірність спостерігається для частки від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня інтерлейкіну 10 (рис. 1).

Рисунок 1  
Характерні прояви ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда



■ Хворі на ускладнений перебіг ГІМ
■ Хворі на неускладнений перебіг ГІМ

У хворих на ГІМ з неускладненим перебігом переважає збільшення ІЛ-10 на відміну від тих хто мав ускладнений перебіг

Таблиця 2  
Показники цитокінового обміну, змін рівня аутоантитіл до білка теплового шоку 60 у хворих на гострий інфаркт міокарда з ускладненим та неускладненим перебігом ( $M \pm SEM$ ;  $SD$ ;  $CI$  95%;  $Med$ ;  $Q$ )

Показники	Хворі на ГІМ в залежності від перебігу захворювання:	
	ускладнений (n=35)	неускладнений (n=12)
1	2	3
Інтерлейкін-10 (ІЛ-10), (пкг/мл)	$34,80 \pm 9,02$ ; 53,36; (16,47- 53,13); 6,0; (3,00-54,50); непараметричний за Shapiro- Wilk $Psw=0,0001$ ; $Pmw=0,001$ ;	$115,60 \pm 45,79$ ; 158,62; (14,81-216,38); 45,65; (10,92-134,67); непараметричний за Shapiro- Wilk $Psw=0,016$ ;
Частка від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня інтерлейкіну 10, у.од.	$14,84 \pm 2,56$ ; 16,6; (9,63-20,05); 5,7; (0,21-5,46); непараметричний за Shapiro- Wilk $Psw=0,0001$ ; $Pmw=0,008$ ;	$3,10 \pm 1,32$ ; 4,59; (0,18- 6,03); 1,21; (1,78-26,04); непараметричний за Shapiro- Wilk $Psw=0,01$ ;
Аутоантитіла до білка теплового шоку 60, (нг/мл)	$75,40 \pm 6,9$ ; 41,00; (61,32-89,49); 62,90; (38,40-112,00); непараметричний за Shapiro- Wilk $Psw=0,032$ ; $Pmw=0,052$ ;	$56,16 \pm 12,61$ ; 43,69; (28,40-83,92); 40,55; (28,62-73,65); непараметричний за Shapiro- Wilk $Psw=0,003$ ;

Примітки:  $M$  – середня,  $SEM$  – стандартна похибка;  $SD$  – стандартне відхилення, 95%  $CI$  – 95% довірчі інтервали для середньої;  $Med$  – медіана;  $Q$  – нижні та верхні квартилі,  $Pmw$  – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохвибіркового t тесту Ст'юдента – тест Mann-Whitney (MW),  $Pks$  – значимість за тестом Kolmogorov-Smirnov,  $Psw$  – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro-Wilks.

Визначено, що у хворих на ГІМ з неускладненим перебігом переважає збільшення ІЛ-10 на відміну від тих, хто мав ускладнений перебіг. За літературними даними більш високий рівень ІЛ-10 запобігає переходу від стабільної стенокардії до нестабільної стенокардії, від нестабільної стенокардії до інфаркту міокарда. У хворих на ГІМ з ускладненим перебігом рівень частки від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня інтерлейкіну-10 був значно вищим на відміну від неуск-

ладненого перебігу.

Для хворих на повторний ГІМ характерне зниження рівня ІЛ-10 та збільшення частки від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня інтерлейкіну-10 в порівнянні з хворими на первинний ГІМ (таб. 5.3). У хворих на повторний ГІМ характерні більш виражені зміни запального потенціалу в порівнянні з тими, хто мали первинний ГІМ.

Таблиця 5.3

Показники цитокинового обміну, змін рівня аутоантитіл до білка теплового шоку 60 у хворих на первинний та повторний ГІМ ( $M \pm SEM$ ;  $SD$ ; 95%  $CI$ ;  $Med$ ;  $Q$ )

Показники	Досліджені хворі на ГІМ в залежності від наявності постінфарктного кардіосклерозу:	
	наявний (n = 16)	відсутній (n = 31)
Інтерлейкін-10 (ІЛ-10), (пг/мл)	53,13 $\pm$ 32,51; 130,04; (16,15-122,43); 3,50; (2,62—37,35); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,0001; PMW =0,034;	56,61 $\pm$ 13,84; 77,06; (23,34-84,88); 25,10; (4,70-87,20); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,0001;
Частка від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня інтерлейкіну-10, у.од.	20,36 $\pm$ 3,90; 15,63; (12,03-28,69); 23,90; (2,96-33,93); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,031; PMW =0,001;	7,44 $\pm$ 2,03; 11,33; (3,29-11,60); 2,65; (0,78-10,38); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,0001;

Примітки:  $M$  – середня,  $SEM$  – стандартна похибка,  $SD$  – стандартне відхилення, 95%  $CI$  – 95% довірчі інтервали для середньої;  $Med$  – медіана;  $Q$  – нижні та верхні квартилі,  $PMW$  – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохвибіркового  $t$  тесту Ст'юдента – тест Mann-Whitney ( $MW$ ),  $P_{sw}$  – значимість за тестом Kolmogorov-Smirnov,  $P_{sw}$  – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro-Wilk.

Отже, у хворих на повторний ГІМ відбувається зниження протизапальних факторів на відміну від збільшення цих показників у хворих на первинний ГІМ.

### Висновки

1. Підвищення частки від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня інтерлейкіну-10, зниження інтерлейкіну-10 є характерним проявом ускладненого перебігу ГІМ.

2. У хворих на повторний ГІМ характерні більш виражені зміни запального, в тому числі аутоімунного потенціалу в порівнянні з тими, хто мали первинний ГІМ.

3. Отримані результати дозволяють рекомендувати раннє (у перші 72 години захворювання) вимірювання рівнів маркерів запалення, в тому числі аутоімунного (аутоантитіла до шаперону 60), протизапального захисту (інтерлейкін-10) для визначення особливостей перебігу ГІМ

### Перспективи подальших досліджень

Отримані результати мають свій подальший розвиток для діагностики прозапальних, аутоімунних механізмів серцево-судинних зрушень у хворих на гостру та хронічну ішемічну хворобу серця, як передумови до корекції лікування.

### Література

- Амосова К.М. Показники системного запалення та ендотеліальної функції у хворих на гострий інфаркт міокарда із зубцем Q похилого віку та їхні зміни на тлі лікування інгібітором АПФ спіраприлом у різних дозах / К.М. Амосова, Чоп'як В.В., Рябцев О.В., Карел Н.О. // Укр. терапевт. журнал. – 2005. – №3. – С.23-28.
- Бобров В.О. Адаптаційні ішемічні і реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії / В.О. Бобров, С.К. Кулішов – Полтава : Дивосвіт, 2004. – 240 с.
- Карлов С.М. Эффективность тромболитической терапии в острый период инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста / С.М.Карлов, Г.И.Колиущко, Е.Л.Сиротников // Український терапевтичний журнал. – 2002. – №1. – С. 28-31.

- Драпкина О.М. Роль шаперонов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и кардиопротекции / О.М. Драпкина, Я.И. Ашихмин, В.Т. Ивашкин // Российские Медицинские Вести – 2008. – Т. XIII, №1. – С. 56-69.
- Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу в Україні: проблеми і резерви збереження здоров'я населення / В.М. Коваленко, А.П. Дорогой // Серце і судини. – 2003. – № 2. – С. 4-10.
- Мухарлямов Н.М. Ультразвуковая диагностика в кардиологии / Н.М. Мухарлямов, Ю.Н. Беленков – М. : Медицина, 1981. – 158 с.
- Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М.А. Осипов – М. : Медицина, 1993. – 347 с.
- Guidelines Subcommittee. 2007 European Society of – European Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of Non – ST – segment Elevation Acute Coronary Syndromes // J. Hypertens. – 2007. – V. 21. – P. 1011–1053.
- Kocsis J. Antibodies against the human heat shock protein hsp70 in patients with severe coronary artery disease/ J. Kocsis, A. Veres, A. Vataj [et al.] // Immunol. Invest. – 2002. – № 31. – P.219-231.
- Cuspidi C. Prevalence and clinical correlates of right ventricular hypertrophy in essential hypertension / C.Cuspidi, F.Negri, V. Giudici, C.Valerio[et al.] // Journal of Hypertension. – 2009. – V. 27, № 4. – P 854-860 .
- Milani R.V. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training / R.V. Milani, C.J. Lavie, M.R.Mehra // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – №43. – P. 1056-1061.
- Puijvelde G.H.M. Induction of oral tolerance to HSP60 or an HSP60-peptide activates T-cell regulation and reduces atherosclerosis/ G.H.M. van Puijvelde, T. van Es, E.J.A. van Wanrooij [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – V.27, №12. – P. 2677 – 2683.
- Shin Y.O. Effect of cardiac rehabilitation and statin treatment on anti-HSP antibody titers in patients with coronary artery disease after ercutaneous coronary intervention/ Y.O. Shin, J.S. Bae., J.B.Lee [et al.] // Int. Heart J. – 2006. – V.47, №5. – P. 671-682.
- Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis/ Q. Xu // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. . – 2002. – №22. – P.1547-1559.
- Zhu J. Antibodies to human heat-shock protein 60 are associated with the presence and severity of coronary artery disease: evidence for an autoimmune component of atherogenesis/ J. Zhu, A.A. Quyyumi, D. Rott, [et al.] // Circulation. – 2001. – №103. – P.1071-1075.
- Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях [монография] / М.Б. Славин – М. : Медицина, 1989. – 304 с.

### Реферат

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ АУТОАНТИТЕЛ К БЕЛКУ ТЕПЛОВОГО ШОКА 60, ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, КАК ПРЕДИКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ  
Шапошник О.А.

Ключевые слова: цитокины, острый инфаркт миокарда, атеросклероз.

С целью изучения изменений уровня аутоантител к белку теплового шока 60, уровня интерлейкина-10 у больных острым инфарктом миокарда, как предикторов неблагоприятных событий, обследовано 47 больных с острой формой ишемической болезнью сердца. Определено, что повышение доли от деления уровня шапероновых аутоантител к уровню интерлейкина-10, снижение интерлейкина-10 определялись у больных с осложненным течением ОИМ. У больных с повторным ОИМ характерны более выраженные изменения воспалительного, в том числе аутоиммунного потенциала по сравнению с теми, кто имели первичный ОИМ. Итак, полученные результаты позволяют рекомендовать ранние (в первые 72 часа заболевания) измерения уровней маркеров воспаления, в том числе аутоиммунного (аутоантитела к шаперону 60), противовоспалительного защиты (интерлейкин-10) для определения неблагоприятных событий ОИМ.

### Summary

CHANGES IN LEVELS OF AUTOANTIBODIES TO HEAT SHOCK PROTEINS 60 AND INTERLEUKIN-10 IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AS PREDICTORS OF ADVERSE EVENTS

Shaposhnik O.A.

Key words: cytokines, acute myocardial infarction, atherosclerosis.

To study changes in the levels of autoantibodies to heat shock protein 60 and interleukin-10 in patients with acute myocardial infarction as predictors of adverse events 47 patients with acute forms of ischemic heart disease were examined. It has been found out the increasing the share of the division between the level of chaperone autoantibodies to interleukin-10 level, the decrease in IL-10 were determined in patients with abnormal myocardial infarction. Patients with recurrent AMI showed more pronounced changes in inflammatory potential, including autoimmune potential compared with those who had primary acute myocardial infarction. Thus, the results allow to recommend early (in the first 72 hours of illness) measuring markers of inflammation, including autoimmune (autoantibodies to chaperon 60), and anti-inflammatory protection (IL-10) to identify adverse events of AMI.

УДК 616.853—055.2

**Шиндер В.В.**

### **ІНТЕГРАТИВНА ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ЖІНОК, ЯКІ ХВОРІЮТЬ НА ЕПІЛЕПТИЧНУ ХВОРОБУ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*В дослідженні вивчена інтегративна оцінка якості життя пацієнток з епілепсією. Встановлено, що жінки з епілептичною хворобою характеризувались наявністю незадоволеності по критеріях фізичного, психологічного та емоційного благополуччя, самообслуговування, незалежності дій, особистісної реалізації та власне, загального сприйняття якості життя.*

**Ключові слова :** епілепсія, якість життя

#### **Вступ**

Проблема епілепсії на сьогоднішній день є однією із самих актуальних в дослідженнях світової наукової спільноти сучасної медицини. Насамперед привертає увагу різноманітність її хворобливих проявів, що потребують активного вивчення з метою подальшої якісної діагностики, призначення оптимальних терапевтичних тактик та проведення ефективних медико-реабілітаційних заходів, що, безумовно, сприятиме повноцінному соціальному функціонуванню пацієнтів. За офіційними даними поширеність епілепсії у загальній популяції більшості країн Європи становить 80-230 випадків на 100 тис. населення. В Україні на неї страждають в середньому 50-73 особи на 100 тис. населення. Згідно з даними більшості епідеміологічних досліджень сьогодні спостерігається зростання питомої ваги епілепсії в загальній структурі захворювань нервової системи - з 0,5% до 0,8-1,2% [1]. Останніми роками епілептична хвороба активно досліджується провідними вітчизняними та зарубіжними науковцями. З літературних джерел останніх років відомо, що ряд дискусійних питань в процесі вивчення патології поступово знаходять свої відповіді. Так, ава-

нгардними залишаються питання діагностики та лікування конвульсивних станів. Успішними в процесі її виявлення є збільшення числа консультативних кабінетів, діагностики – застосування відеомоніторингу [2,3,4], лікування – застосування препаратів нового покоління, які доводять свою ефективність в доказовій та практичній медицині [5,6].

За визначенням Міжнародної протиепілептичної ліги та Міжнародного бюро по епілепсії 2005 р. (ILAE, IBE, 2005) «епілепсія – це розлад (захворювання) головного мозку, яке характеризується стійкою схильністю до генерації (розвитку) епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними та соціальними наслідками цього стану». З вищевказаного визначення стає зрозумілим, що чимало питань залишаються не дослідженими, потребують свого вирішення та впровадження, що потенційно може не тільки збільшити медичний ресурс допомоги хворим на епілепсію, але дозволить наблизити до оптимального соціального функціонування даного контингенту хворих до категорії соціально адаптованої популяції. Дані питання були викладеними та впровадженні в життя в 1997 році в Дубліні на 22-му міжнародному конгресі з прийняттям діючої по теперішній



час програми «Епілепсія з тіні».

Сучасний підхід до проблематики лікування епілепсії включає вирішення ряду питань, які стосуються не тільки терапевтичного ефекту, але адекватного та комфортного функціонування хворих у суспільстві. Для вирішення цього завдання беззаперечним являється вивчення показника якості життя у пацієнтів з епілепсією. Згідно визначення ВОЗ: «якість життя – сприйняття людьми свого положення в контексті культуральних та ціннісних орієнтацій у відповідності з їх особистими цілями, очікуваннями, стандартами та турботами» [7,8]. Фундаментальними категоріями показника якості життя є задоволеність своїми фізичним, психічним та соціальним благополуччям у всіх аспектах його функціонування в суспільстві. Якість життя є одним з ключових понять, яке дозволяє дати багатоплановий аналіз біологічних, індивідуально – особистісних і соціальних проблем хворої людини [9]. У даний час в психологічній літературі відсутні систематизовані уявлення щодо психологічних особливостей оцінки хворими на епілепсію якості свого життя, що, в свою чергу, підкреслює необхідність проведення спеціального комплексного дослідження, спрямованого на аналіз оцінки якості життя.

Потенційно відмічається кореляційний зв'язок якості життя з ефективністю та побічними ефектами терапії, психоемоційними порушеннями. У поодиноких дослідженнях наводились дані щодо покращення показників якості життя при застосуванні протиепілептичних препаратів нового покоління [9]. Епілептична хвороба асоційована з широким колом економічних та соціальних негараздів, що обмежують фахові можливості, призводить до низького заробітку та високого рівня безробіття.

В численних дослідженнях показано, що пацієнти з епілепсією рідше вступають у шлюбні відносини, частіше знаходяться в соціальній ізоляції в порівнянні з генеральною популяцією або пацієнтами, які мають інші хронічні захворювання [10]. Причини сімейного неблагополуччя хворих на епілепсію мають ряд причин, які пов'язані з низьким рівнем самооцінки, сексуальною дисфункцією, наявністю нападів та ін.

### Мета дослідження

Мета дослідження – вивчити специфіку самосприйняття якості життя у хворих жінок на епілепсію та порівняти її інтегративні показники з загальною популяцією жінок.

### Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 60 жінок, віком від 18 до 70 років, які були поділені на дві групи – основну та контрольну. До основної групи увійшли 30 жінок (середній вік  $45 \pm 2,2$  років), які хворіли на епілепсію. До контрольної – 30 жінок (середній вік  $43 \pm 3,4$  років), які на неї не хворіли. Представниці останньої групи психоневрологічних розладів не мали. Досліджувані основної групи проходили лікування в умовах Полтавської обласної клінічної психіатричної лікарні ім. О.Ф. Мальцева, Полтавського обласного психоневрологічного диспансеру та неврологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського. Діагноз епілептичної хвороби вказувався за МКХ-10 у вигляді розладів особистості та поведінки внаслідок епілепсії, деменції внаслідок епілепсії (F 02.8), епілепсії (G 40) без особистісних, поведінкових та когнітивних порушень. Середній вік епілептичного захворювання в ос-

новній групі склав  $28 \pm 2,8$  років.

Критеріями включення були згода пацієнта на участь в дослідженні, наявність конвульсивних станів та безсудомних пароксизмів в рамках діагностованої епілепсії. Критеріями виключення: вік до 18 років, відсутність згоди в проведенні дослідження, розлади, які не відповідали рубрикам F 07.8, F02.8, G 40.

Дослідження було експериментальним відкритим, порівняльним в паралельних групах хворих, які проходили лікування у вищезначених лікувальних закладах. На етапі скринінгу пацієнти основної групи оцінювались за основними критеріями включення та виключення, проходили клініко – психопатологічне дослідження з використанням шкали «Якість життя» [11]. Аналіз отриманих даних проводився за допомогою методів математичної статистики SPSS.

### Результати дослідження та їх обговорення

Методика визначення якості життя дозволила виявити, що існують вірогідні розбіжності та загальні закономірності в оцінці якості життя в жінок, хворих на епілепсію. Так, жінки контрольної групи, на відміну від основної, схильні були досить високо оцінювати власний рівень самообслуговування, незалежності дій та міжособистісної взаємодії, були відносно задоволені станом свого фізичного, психічного благополуччя та рівнем громадської та службової підтримки. Відмінності між основною та контрольною групами хворих визначались практично за всіма факторами шкали. Жінки, які хворіли на епілепсію, досить низько оцінювали якість власного життя, були незадоволені своєю реалізацією, підтримкою від оточуючих, відчували відсутність фізичного та психологічного благополуччя, були незадоволені особистісною реалізацією ( $p \leq 0,005$ ), відчували недостатність соціо-емоційної підтримки ( $p \leq 0,01$ ), низько оцінювали рівень власного психологічного та емоційного благополуччя ( $p \leq 0,05$ ) та, взагалі, були більш незадоволені якістю свого життя ( $p \leq 0,05$ ) та рівнем громадської та службової підтримки ( $p \leq 0,05$ ). В таблиці 1 наведена порівняльна характеристика показників якості життя жінок в контрольній та основній групі.

Таблиця 1  
Порівняльна характеристика показників якості життя жінок в контрольній та основній групі

Критерії	Контрольна група (середній показник в балах)	Основна група (середній показник в балах)
1-фізичне благополуччя	8	3
2-психологічне та емоційне благополуччя	6	3
3-самообслуговування та незалежність дій	8	3
4-працездатність	8	4
5-міжособистісна взаємодія	8	4
6-соціо-емоційна підтримка	7	4
7-громадська та службова підтримка	6	4
8-особистісна реалізація	7	3
9-духовна реалізація	8	5
10 – загальне сприйняття якості життя	7	3
Усереднений сумарний показник	7,3	3,6

Так, було визначено, що жінки контрольної групи значно вище оцінювали показники задоволеності рівнем соціо-емоційної підтримки ( $p \leq 0,0001$ ). Це може бути пов'язаним з тим, що жінки з епілепсією частіше та більше потребують підтримки близьких в складних ситуаціях і, як наслідок цього, шукають та реалізують свою потребу, вимагають потреби в емоційній підтримці. Спостерігалися відмінності між основною та контрольною групами за фактором «Особистісна реалізація». Жінки, які хворіли на епілепсію, також були більш незадоволеними рівнем фізичного благополуччя та були менше задоволені своєю загальною якістю життя.

### Висновки

Таким чином, проведене дослідження продемонструвало низький рівень задоволеності якості життя обстежених жінок, які хворіють на епілептичну хворобу в порівнянні з жінками, які епілепсією не хворіли по всіх критеріях оціночної шкали «Якість життя». Найменша задоволеність спостерігалася по критеріях фізичного, психологічного та емоційного благополуччя, самообслуговування та незалежності дій, особистісної реалізації та власне, загального сприйняття якості життя. Результати даного дослідження виявили наявність загальних патопсихологічних особливостей, характерних для епілептичної хвороби та специфіки психологічних особливостей жінок. Отримані результати слід враховувати при проведенні лікувально-профілактичних та психокорекційних заходів.

### Реферат

ИНТЕГРАТИВНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖЕНЩИН, БОЛЕЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ  
Шиндер В.В.

Ключевые слова : эпилепсия, качество жизни

В исследовании изучена интегративная оценка качества жизни пациенток с эпилепсией. Было установлено, что женщины с эпилептической болезнью характеризовались наличием неудовлетворенности по критериям физического, психологического и эмоционального благополучия, самообслуживания, независимости действий, личностной реализацией и, собственно, общего восприятия качества жизни.

### Summary

INTEGRATIVE ASSESSMENT OF LIFE QUALITY IN WOMEN WITH EPILEPSY  
Shnyder V.V.

Key words: epilepsy, quality of life.

The study was devoted to the investigation of integrative assessment of the life quality of female patients with epilepsy. Women with epilepsy were dissatisfied with their physical, psychological, emotional well being, had some problems with self-service, personal activity, and the general life quality as a whole.

УДК 618.17-008.14-005.1-053:616.9

Громова А.М., Афанасьєва О.Є., Громова О. Л.

### КОМБІНОВАНА РЕЗЕКЦІЯ ЕНДОМЕТРІЯ В ЛІКУВАННІ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Метою нашої роботи було проведення порівняльного аналізу гормонотерапії та комбінованої резекції ендометрія в лікуванні не атипової гіперплазії ендометрія. Комбіновану резекцію ендометрія можливо вважати ефективним методом лікування гіперпластичних процесів ендометрія, особливо в групі жінок з високою екстрагенітальною захворюваністю та наявністю протипоказань до гормональної терапії, що надасть можливість значно знизити рівень гістеректомій.*

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, комбінована резекція ендометрія, гормональна терапія, лікування гіперплазії ендометрія.

Серед гінекологічних захворювань гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) займають особливе місце.

### Література

1. Міщенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні / Т.С. Міщенко // НЕЙРОNEWS. - 2008. - № 3 (07). — 77с.
2. Меликян Э.Г. Качество жизни в эпилептологии / Э.Г. Меликян [та ін.] // Журнал психиатрии и неврологии им. Корсакова. — 2008. - № 3. - С. 28-34.
3. Рудакова И.Г. Влияние современных противосудорожных препаратов на качество жизни больных эпилепсией / И.Г. Рудакова, О.С. Морозова, А.С. Котов // Журнал психиатрии и неврологии им. Корсакова. - 2008. - № 3. - С. 36-40.
4. Айвазян С.О. Видео – ЭЭГ – мониторинг в диагностике эпилепсии у детей / С.О. Айвазян, Ю.С. Ширяев // Журнал психиатрии и неврологии им. Корсакова. - 2010. - № 6. - С. 70-75.
5. Лікування епілепсії: гра в рулетку чи усвідомлений вибір стартового препарату? // НейроNews. - 2008. - №7. - С 21-24
6. Воронкова К.В. Современные принципы терапии эпилепсии / К.В.Воронкова [и др.] // Журнал психиатрии и неврологии им. Корсакова. - 2010. - № 6. - С. 24-36.
7. Денисов Е.М. Социальное функционирование и качество жизни женщин, страдающих шизофренией, в зависимости от длительности болезни / Е.М. Денисов // Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 2002. — № 1 (9). — С. 66-71.
8. Критерий качества жизни в психиатрической практике / [Марута Н.А. и др.]. — Харьков : РИФ Арсис, ЛТД, 2004. — 240 с.
10. Харитонов В.И. Эпилепсия и коморбидные психические расстройства / В.И. Харитонов // НейроNews. - 2009. - № 8(19). - С. 13-15.
11. Mezzich Juan E. Validation of an efficient quality of life index / E. Mezzich Juan [и др.] // Abstracts of the XI World Congress of Psychiatry "Psychiatry on New Thresholds". — Hamburg, Germany, 1999. — P . 427-428.

це. Достовірно зазначено, що гіперплазія ендометрія (ГЕ) – основна та найбільш часта форма захворювань

слизової оболонки матки у жінок різних вікових груп [1, 2]. Розповсюдженість даної патології серед жінок репродуктивного віку досягає 57% та є причиною різних форм порушень менструального циклу та безпліддя, соматичних дисфункцій. Частота виявлення даної патології у хворих з матковими кровотечами в анамнезі становить 60–70% [2]. Відомо, що ГПЕ спостерігаються у будь-якому віці і передують у окремих хворих (10–20%) раку ендометрія [3, 4].

Вибір методики лікування вимагає індивідуального підходу з урахуванням віку хворої, наявності екстрагенітальної патології та багатьох інших чинників [2, 3]. Найбільш широко розповсюдженою методикою лікування є гормонотерапія – застосування агоністів гонадотропних гормонів, гестагенних препаратів та андрогенів. Консервативні методи лікування ГПЕ спрямовані як на нормалізацію гіпоталамо – гіпофізарно – яєчникової системи регуляції стану ендометрія, так і на регуляцію ритму менструацій і профілактику маткових кровотеч, які є однією з основних причин звернення жінок до гінеколога [4, 5, 6, 7].

Слід зазначити, що в сучасних умовах погіршення здоров'я населення та зниження економічних можливостей значно обмежує вибір препаратів для гормонотерапії, тому при протипоказаннях до гормонотерапії, при її неефективності або при важких формах АГЕ методом вибору для хворих із передраковими станами ендометрія нерідко стає оперативне лікування в об'ємі гістеректомії [8, 9, 10]. Альтернативним хірургічним методом лікування ГПЕ є гістероскопічна абляція ендометрія, як лазерна, так і електрорезекція або електрокоагуляція для руйнування функціонального і базального шарів ендометрія [11, 12]. В подальшому абляція ендометрія з високою ефективністю почала використовуватися у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія без ознак атипії [12]. Численні дослідження демонструють переваги та високу ефективність цього методу лікування [12].

Метою нашої роботи було проведення порівняльного аналізу гормонотерапії та комбінованої резекції ендометрія в лікуванні неатипової гіперплазії ендометрія.

Нами було обстежено 54 жінки, що звернулися в гінекологічне відділення Миргородської ЦРЛ віком від 45 до 60 років. Пацієнтки були поділені на дві групи, в залежності від типу застосованого лікування.

*Структура супутньої екстрагенітальної патології у обстежених жінок*

ВИД ПАТОЛОГІЇ	Кількість хворих	
	Абс.	%
Артеріальна гіпертензія	7	12,9
Ішемічна хвороба серця	3	4,5
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	5	9,2
Хронічний холецистит	7	12,9
Патологія шлунково-кишкового тракту	17	31,4
Хронічний гепатит	1	1,8
Патологія щитоподібної залози	6	11,1
Патологія нирок та сечовивідних шляхів	4	7,4
Патологія органів дихання	4	7,4
Ожиріння III – IV ст.	7	12,9
Цукровий діабет II типу	2	3,7

*Характер перенесених оперативних втручань в анамнезі у обстежених хворих.*

ВИД ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ	Кількість хворих	
	Абс.	%
Аппендектомія	9	16,6
Холецистектомія	1	1,6
Кесарський розтин	4	7,4
Операції на щитоподібній залозі	2	3,7
Операції на додатках матки	6	11,1
Операції на молочних залозах	1	1,8

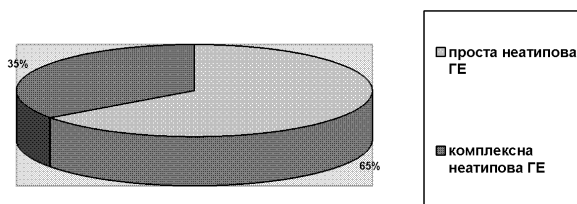
Отже, констатовано досить високий рівень екстрагенітальної патології – 49 жінок (90,7%). У багатьох хворих мала місце поєднана екстрагенітальна патологія. Абсолютні протипоказання до призначення гормональної терапії мали 7 жінок, що склало 11,3%.

Захворювання сечостатевої системи констатовано у 35 жінок, що склало 64,8%, з них хронічний сальпінгофорит мав місце в анамнезі у 14 (25,9%) жінок; діагновані інфекції, що передаються статевим шляхом – 9 жінок (16,6%); хронічний уретрит, цистит, пієлонефрит виявлений у 5 жінок, що склало 9,2%; рецидивуючі кольпіти – 4 жінок (7,4%); ендометріоз шийки матки мало 3 жінок – 5,5%. Поєднання хронічного сальпінгофориту та рецидивуючого кандидозного кольпіту спостерігалось у 4 жінок (7,4%), хронічного сальпінгофориту та хронічного уретриту у 3 жінок (5,5%).

Важливо зазначити, що лише 19 жінок (35,2%) не мали запальних захворювань сечостатевої системи в анамнезі. Враховуючи високу розповсюдженість запальних захворювань малого тазу серед жінок з гіперпластичними захворюваннями слизової оболонки матки пацієнткам проводилося обов'язкове бактеріоскопічне та бактеріологічне обстеження, виявлення збудників ІПСШ. За наявності показань курс лікування хворих включено протизапальну, десенсибілізуючу та антибактеріальну терапію.

Усім жінкам було виконано фракційно-діагностичне вишкрібання стінок цервікального каналу та порожнини матки.

### Гістологічна структура ендометрія



Проста неатипова гіперплазія ендометрія гістологічно підтверджена у 35 жінок – 64,8%. Для неї було характерно збільшення як простих, так і стромальних елементів. Залози розташовувалися не щільно, мали округлу форму та різні за розміром. Ядра овальні, дещо витягнуті, багаті на хроматин. Поруч з базофільними клітинами зустрічалися клітини, що схожі на бульби з світлою прозорою цитоплазмою. Поруч з залозами мілкокого калібру зустрічалися в різному співвідношенні крупні та китицеподібно розширені залози.

Комплексна неатипова гіперплазія ендометрія виявлена у 19 жінок (35,2%), яка на відміну від простої неатипової гіперплазії характеризувалася тісним розташуванням залоз поширеного або вогнищового ха-



рактеру, які щільно прилягали одна до одної з втраченою стромою між ними. Відмічалася підвищена структурна організація залоз та більш виражена багаторядність епітелію. Іншою важливою ознакою була підвищена структурна складність залоз. Ядра залишалися однорідними за розмірами та формою та зберігали нормальну полярність з віссю, що перпендикулярна базальній мембрані.

I групу склали жінки 31 жінки з гістологічно підтвердженим діагнозом гіперпластичного процесу ендометрія. До даної групи увійшли жінки, що не мали абсолютних протипоказань до гормональної терапії.

У 21 пацієнтки (77,7%) гістологічно підтверджені проста неатипова гіперплазія ендометрія та у 10 жінок (32,2%) виявлена комплексна неатипова гіперплазія ендометрія.

Всім хворим був призначений курс гормонального лікування тривалістю 6 місяців після фракційно-діагностичного вишкрібання. Ехографія через 3, 6 місяців, біопсія та гістологічне дослідження ендометрія через 3 місяця. Роздільне діагностичне вишкрібання через 6 місяців.

Режими та дози препаратів підбиралися згідно з Протоколом, затвердженим наказом МОЗ України від 31.12.2004 р. №676 (дідрогестерон; медроксипрогестерона ацетат; гестонорону капроат; 17 оксипрогестерону капрон ат). Додатково за показаннями призначався курс протизапальної, імуностимулюючої, антибактеріальної та десенсибілізуючої терапії.

Об'єктивна оцінка ефективності лікування визначалася за допомогою УЗД ознак нормальної структури та товщини ендометрія через 3, 6 місяців лікування; відсутності гіперплазії ендометрія в біопатії слизової оболонки матки через 3 місяці; гістологічному або гістероскопічному підтвердженні атрофічних змін ендометрія через 6 місяців.

Ефективність призначеної гормональної терапії склала 77,4%. Рецидив захворювання протягом перших трьох місяців мав місце у 4 жінок – 12,9%, з 4 по 6 місяць лікування у 3 жінок – 9,7%. Тобто, лікування виявилось не ефективним у 22,4% хворих.

## Побічні ефекти лікування серед жінок I групи

Вид побічного ефекту	Кількість хворих	
	Абс.	%
Психоемоційна лабільність	7	22,5
Головний біль	3	9,7
Депресія	2	6,4
Збільшення ваги тіла	11	35,5
Кровотечі, кровомазання в середині циклу	9	29,0
Нудота	6	19,3
Масталгія	3	9,7
Зниження лібідо	2	6,4

Лише у 5 (16,1%) жінок не виявлено жодного побічного ефекту, тобто 26 (83,8%) пацієнток мали певний дискомфорт протягом лікування.

До II групи увійшло 23 жінки з гістологічно підтвердженою гіперплазією ендометрія без ознак атипії та жінки з абсолютними протипоказаннями до гормональної терапії. Жінкам даної групи була запропонована комбінована резекція ендометрія.

Проста неатипова гіперплазія ендометрія була виявлена у 15 жінок, що склало 65,2%, комплексна неатипова гіперплазія ендометрія – у 8 жінок (34,8%).

Показанням до виконання деструктивних мето-

дів лікування гіперплазії ендометрія без атипії були: неефективність проведених раніше курсів гормонотерапії - 11 жінок (47,8%); неможливість гормонального лікування за наявності супутньої екстрагенітальної патології 7 жінок, що склало 30,4%; відмова від гормонального лікування та гістеректомії – 5 жінки (21,7%).

## Методика комбінованої резекції ендометрія

Операцію починали з ділянки маткових труб та дна матки кулеподібним електродом діаметром 2 мм в режимі «коагуляція», з потужністю струму 50 -60 Вт, після чого проводили резекцію ендометрія електродом «петля» 4 мм в режимі «різання» з потужністю струму 100 – 110 Вт, починаючи з задньої стінки матки, потім бокові, та, в останню чергу, передню стінку матки. Ендометрій зрізали з прилягаючим міометрієм у вигляді стружки до ділянки внутрішнього зіву в напрямку з гори до низу. Закінчували операцію, помінявши електрод «петля» на шарів 4 мм, коагуляцією ділянок кровотечі в режимі коагуляції, з потужністю струму 50 -60 Вт. (Мал. 1, 2).



Мал. 1, 2. Етапи резекції ендометрія.

Після операції призначався курс протизапальної, імуностимулюючої, антибактеріальної та десенсибілізуючої терапії; за пацієнтками проводилося динамічне спостереження через 3, 6 місяців. Оцінювалися суб'єктивний стан, характер вагінальних виділень, менструальної функції проводився гінекологічний огляд, ехографічне дослідження.

Ехографічний контроль здійснюють регулярно 1 раз на місяць протягом трьох місяців, потім 1 раз у 3 місяці. За нормальний показник вважали М-ехо до 4 мм. При цьому неоднорідність М-ехо після перенесеної резекції ендометрія, на нашу думку, не повинна сприйматись як патологія. Розвиток внутрішньоматкових сінехій та фіброзу стінок матки (як наслідок опіку, після комбінованої резекції ендометрія) при УЗД сприймається як неоднорідність. При підвищенні за даними УЗД М-ехо понад 3–4 мм через 4–6 місяців після операції коли повинно відбутися відторгнення коагуляційного струпа виконують аспіраційну біопсію ендометрія. Патоморфологічний висновок, який свідчить про збережену проліферацію ендометрія, тобто відсутність ефекту від проведеного гістерорезектоскопічного лікування, є підставою для здійснення повторної гістероскопії.

## М-ехо після комбінованої резекції ендометрія

Показник М-ехо	До 3 місяців після операції		Від 3 до 6 місяців	
	Абс.	%	Абс.	%
Менше 4 мм.	22	95,7	21	91,3
Більше 4 мм.	1	4,3	2	8,7

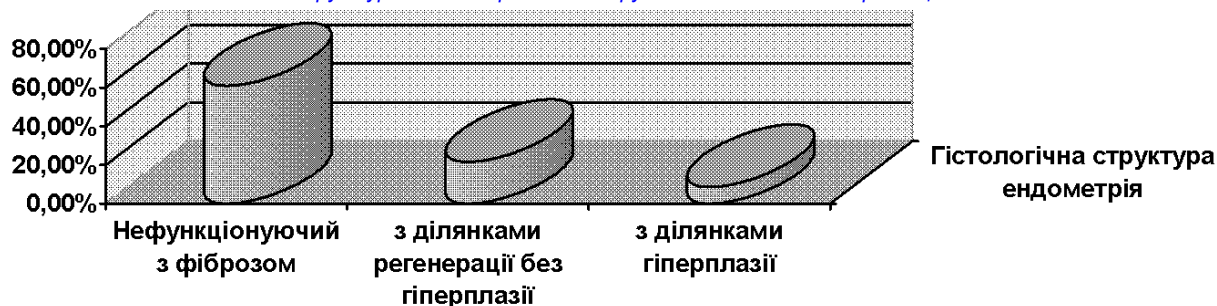
При повторній гістероскопії на фоні гіпоменструального синдрому або патологічної маткової кровотечі



в порожнині матки виявлявся грубий злуковий процес. Менша частина стінок матки була вільна від сіне-

хій, але вкрита нерівномірно потовщеним ендометрієм з ділянками фіброзу.

Гістологічна структура ендометрія жінок II групи після комбінованої резекції слизової оболонки матки



Гістологічно ендометрій характеризувався як не функціонуючий з фіброзом строми або виявлялися ділянки проліферації. Гіперплазія слизової оболонки матки була виявлена у 2 жінок (8,7%), яким була проведена повторна резекція патологічно змінених ділянок ендометрія.

Віддалені результати комбінованої резекції ендометрія в лікуванні пацієнток з гіперплазією ендометрія

Результат операції	Абс.	%
Загальна ефективність	20	86,9
Аменорея	15	60,9
Гіпоменорея	6	26,0
Відсутність ефекту	3	13,1
Повторна резекція ендометрія	3	13,1

Відсутність ефекту полягала як в рецидиві гіперпластичних процесів ендометрія (за час спостереження не виявлено), так і в рецидиві маткових кровотеч – 3 жінки (13,1%).

Отже ефективність лікування у II групі склала 86,9%.

Серед побічних ефектів спостерігалися помірні больові відчуття, що потребували застосування ненаркотичних анальгетиків у 7 хворих (30,4%) та біль в ранньому післяопераційному періоді, що потребував наркотичного знеболення -1 хвора -4,3%. Тобто у 8 жінок відмічалися больові відчуття в ранньому післяопераційному періоді, що склало 34,7 %.

Суб'єктивно всі пацієнтки були задоволені результатами лікування, незалежно від наявності або відсутності аменореї. Не відмічалось вегето-судинних або психоемоційних порушень, загострень хронічних соматичних захворювань.

### Висновки

1. Констатовано високий рівень екстрагенітальної патології серед жінок перименопаузального періоду і при наявності гіперплазії ендометрія - 90,7%. Вищезазначене значно обмежує можливості застосування гормональної терапії, зважаючи на чималий відсоток жінок, що мали абсолютні протипоказання до даного виду лікування - 11,3%.

2. Ефективність комбінованої резекції ендометрія в лікуванні гіперпластичних процесів ендометрія достовірно вища порівняно з гормональною терапією – 86,9% та 77,4% відповідно.

3. Рівень побічних ефектів значно вищий в групі жінок, що приймали гормональну терапію – 83,8% порівняно з цим показником у пацієнток після комбіно-

ваної резекції ендометрія, що склав 34,7%.

4. Зважаючи на все вищезазначене, комбіновану резекцію ендометрія можливо вважати ефективним методом лікування гіперпластичних процесів ендометрія, особливо в групі жінок з високою екстрагенітальною захворюваністю та наявністю протипоказань до гормональної терапії, що надасть можливість значно знизити рівень гістеректомії.

5. Враховуючи високу розповсюдженість запальних захворювань малого тазу серед жінок з гіперпластичними захворюваннями слизової оболонки матки, в курс лікування хворих необхідно включати протизапальну, десенсибілізуючу, антибактеріальну та імуностимулюючу терапію

### Література

1. Дубініна В.Г. Дифференцированный подход к лечению гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста / В.Г. Дубініна, А.І. Рибін // IV Всеукраїнська конференція з гінекологічної ендоскопії : мат. конф. – Одеса, 2003. – С. 184-185.
2. Біль І.А. Оптимізація методів діагностики і лікування доброякісних пухлин матки у жінок фертильного віку : автореф. дис. на здобуття наукового ступеню канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / І.А. Біль. – К., 2004. – 18с.
3. Agoratos T. Treatment of endometrial hyperplasia with gonadotropin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric and DNA-cytometric data / T. Agoratos, J. Bontis, A. Vakiani // Gynecol.Oncol. - 2000. - V.65, №1.- P.102-114.
4. Barrington J.W. Management of refractory pre-menstrual syndrome using subcutaneous estradiol implants and levonorgestrel intrauterine systems / J.W. Barrington, O'Leary, P. Bowen-Simpkins // Ibid.- 1997.- V.17, №4.- P. 416-417.
5. Гуменок Е.Г. Гормональный статус больных с гиперпластическими изменениями эндометрия и критерии выбора метода гормонотерапии дисфункциональных маточных кровотечений / Е.Г. Гуменок, Л.А. Самородинова, Е.В. Цырлина // Вопросы онкологии. - 1999. - Том 45, №2. - С. 147-152.
6. Кулагина Н.В. Комплексное лечение гиперпластических процессов в эндометрии у женщин с миомой матки / Н.В. Кулагина, Е.Д. Сенова, С.С. Попова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2006. – Том 6, №1. - С. 41-43.
7. Борода А. М. Роль і значення локальних методів терапевтичного впливу при гіперпластичних станах ендометрія / А.М. Борода, В.П. Лакатос, В.Г. Жегулович [та ін.]. // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. - 2001.- № 3. - С. 35.
8. Cipolla L. New pharmacological approach to therapy of perimenopausal menometrorrhagia vaginal use of progesterone / L. Cipolla, R. Zagni, G. Gianetto // Minerva Gynecol.- 1998.- V. 46, №11.- P. 619-624.
9. Шитова Г.В. Абляция эндометрия как метод передоперационной подготовки до планованой гистеректомии у хворих з постгеморрагичною анемією внаслідок мено-метрорагій / Г.В. Шитова, М.М. Каштальян, А.І. Рибін // IV Всеукраїнська конференція з

- гінекологічної ендоскопії : мат. конф. – Одеса, 2003. – С. 83-84.
10. Юзько О.М. Гістероскопія в програмі підготовки жінок з безплідністю до допоміжних репродуктивних технологій / О.М. Юзько, С.П. Польова, Т.А. Юзько // IV Всеукраїнська конференція з гінекологічної ендоскопії : мат. конф. – Одеса, 2003. – С. 89-90.
11. Gimpelson R.J. Not so benign endometrial hyperplasia: endometrial cancer after endometrial ablation / R.J. Gimpelson // J. Am. Assoc. Gynecol. Lapar.- 1997.- V.4, №4.- P. 507-511.
12. Vilos G.A. Resectoscopic surgery in 10 women with abnormal uterine bleeding and atypical endometrial hyperplasia / G.A. Vilos, P.G. Harding, H.C. Ettler // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. - 2002.- V.9, №2.- P. 138-144.

### Реферат

#### КОМБИНИРОВАННАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Громова А.М., Афанасьева Е.Е., Громова А.Л.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, комбинированная резекция эндометрия, гормональная терапия, лечение гиперплазии эндометрия.

Целью нашей работы было проведение сравнительного анализа гормонотерапии и комбинированной резекции эндометрия в лечении неатипической гиперплазии эндометрия. Комбинированную резекцию эндометрия можно считать эффективным методом лечения гиперпластических процессов эндометрия, особенно в группе женщин с высокой экстрагенитальной заболеваемостью и наличием противопоказаний к гормональной терапии, что даст возможность значительно снизить уровень гистеректомий.

### Summary

#### COMBINED RESECTION OF ENDOMETRIUM IN TREATMENTS OF HYPERPLASTIC ENDOMETRIAL PROCESSES

Gromova A.M., Afanasieva Ye.Ye., Gromova A.L.

Keywords: endometrial hyperplasia, combined resection of endometrium, hormonal therapy, treatment.

The aim of our research was to carry out comparative analysis of hormonal therapy and combined resection of endometrium in the treatment of non-atypical endometrial hyperplasia. Combined resection of endometrium may be considered to be an effective method for treatment of hyperplastic endometrial process, particularly for women with high extra-genital pathologies and contraindication to hormonal treatment. This allows to considerably reduce the cases of hysterectomies.

УДК 616.37-002-071

Должковий С.В.

#### ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ГОСТРОМУ ТЯЖКОМУ ПАНКРЕАТИТІ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕГРАЛЬНИХ ШКАЛ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ СТАНУ ТА СТУПЕНЯ ПОЛІОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою дослідження було провести динамічну оцінку зміни тяжкості стану та ступеню вираженості поліорганної недостатності у хворих, які померли від тяжкої форми гострого панкреатиту. До дослідження включено медичні картки 52 хворих. Пацієнти були розділені на 3 групи: I — оперовані протягом перших 6 діб від початку захворювання; II — оперовані після 14-ї доби від початку захворювання; III — неоперовані хворі. В усіх групах проведено 3-х кратну оцінку тяжкості стану (шкала APACHE II) та ступеня поліорганної дисфункції (шкала SOFA). Різниця між кількістю балів за шкалою SOFA при госпіталізації у I групі в порівнянні з II була статистично значимою. Статистично значима різниця у кількості балів за шкалами APACHE II та SOFA також виявлена при порівнянні показників у I групі при госпіталізації та на 7-му добу, на 7-му та на 14-ту добу; у II групі при порівнянні показників на 7-му та на 14-ту добу. У групі хворих, що були прооперовані протягом перших 6 діб (I група), погіршення стану та наростання поліорганної дисфункції найімовірніше пов'язане з необґрунтованою оперативною агресією.

Ключові слова: гострий тяжкий панкреатит, тяжкість стану, поліорганна дисфункція, тактика лікування.

Робота є фрагментом НДР «Хірургічні захворювання в сучасних умовах: особливості етіології, патогенезу, клінічного перебігу, удосконалення діагностичної та лікувальної тактики. Прогнозування ускладнень та оцінка ефективності лікування», № 0105U007024

### Вступ

Тактика ведення пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом на сьогодні є одним з найбільш складних питань у абдомінальній хірургії [4, 5]. Незважаючи на появу протягом останніх років нових методів діагностики та лікування даного захворювання, показники летальності залишаються досить високими та за даними різних авторів складають 24-50%. У випадку розвитку гострого деструктивного панкреатиту, який виникає у 15-20 % пацієнтів, летальність сягає 17-65 % навіть у спеціалізованих клініках [2, 7]. На думку більшості пан-

креатологів основними напрямками при лікуванні даної категорії пацієнтів є рання діагностика тяжкого панкреатиту та інфікованих форм панкреонекрозу, оптимізація лікувальної тактики при різних формах цього захворювання [1, 5]. Невід'ємною складовою при лікуванні цієї патології є динамічна оцінка тяжкості стану пацієнтів, оцінка тяжкості та прогнозу перебігу захворювання [3]. Використання з цієї метою багатокомпонентних прогностичних шкал дозволяє об'єктивізувати показання до зміни тактики лікування, визначення показань до проведення хірургічних втручань.

Метою дослідження було провести динамічну оцінку зміни тяжкості стану та ступеню вираженості поліорганної недостатності у хворих, які померли від тяжкої форми гострого панкреатиту.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз медичних карток пацієнтів, котрі померли від тяжкої форми гострого панкреатиту у загальнохірургічних відділеннях Полтавської області протягом 2008-2009 років. Критерії діагнозу тяжкої форми гострого панкреатиту визначалися згідно класифікації Atlanta 1992 [6]. Для статистичної обробки даних використовувався пакет програм STATISTICA 6.0. Визначення статистично значимих відмінностей при порівнянні груп здійснювалося за допомогою методів дисперсійного аналізу.

Критеріями включення були: 1) вік хворих 18 років та більше; 2) встановлення діагнозу гострого панкреатиту; 3) наявність у медичних картках достатньої інформації для обрахунку балів за шкалами APACHE II та SOFA; 3) тяжкість стану пацієнта за шкалою APACHE II 8 та більше балів — тяжка форма гострого панкреатиту.

Критеріями виключення були: 1) наявність у пацієнта біліарної форми гострого тяжкого панкреатиту; 2) наявність у пацієнта фульмінантної форми гострого тяжкого панкреатиту (смерть протягом перших 2-х діб

з початку захворювання); 3) наявність у пацієнта супутніх хронічних захворювань у стані субкомпенсованих та декомпенсованих функціональних розладів.

У всіх включених до дослідження медичних картках був чітко зафіксований час первинної панкреатичної атаки. Аналіз методів та засобів консервативної терапії вказав, що вони в цілому відповідали сучасним тенденціям панкреатології [7,8].

Загалом до дослідження було включено 52 медичні картки пацієнтів. Серед них чоловіків було 30, жінок 22. Середній вік пацієнтів складав  $51,6 \pm 17,21$  років. На підставі наявних у медичних картках даних ретроспективно була проведена етапна оцінка тяжкості стану (APACHE II) та поліорганної недостатності (SOFA) з моменту госпіталізації до смерті пацієнта.

### Результати та їх обговорення

Тривалість захворювання до госпіталізації становила  $2,4 \pm 0,76$  діб. 48,08% хворих було направлено до стаціонару з діагнозом «Гострий панкреатит», 21,15% — «Загострення хронічного панкреатиту», в 23,08% випадків встановлено діагноз «Гострий жовт», інші діагнози склали 7,69%.

Більшість пацієнтів (90,38%) були оперовані. Терміни виконання першого оперативного втручання подані на діаграмі (рис. 1).

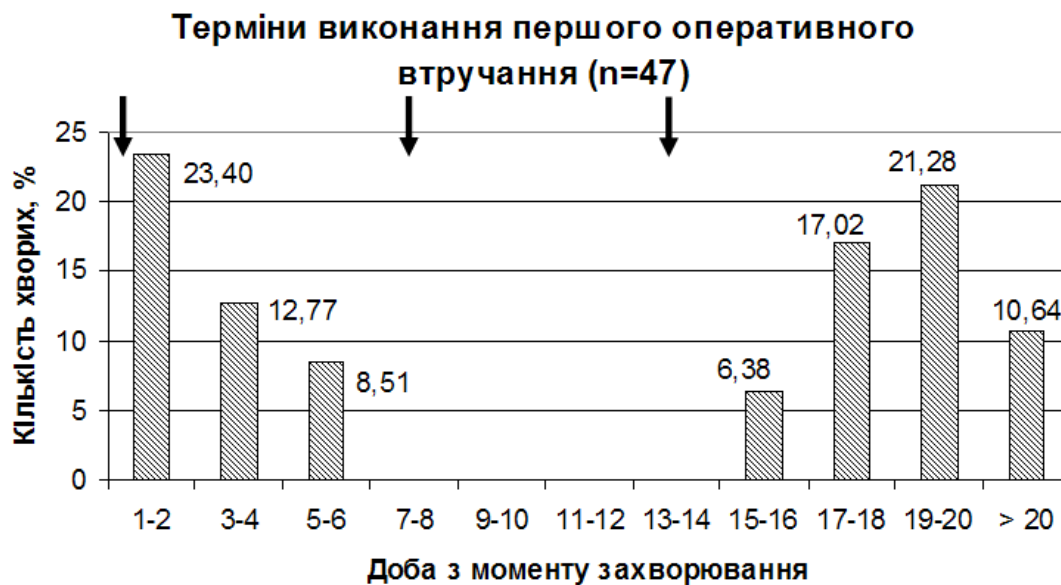


Рис. 1. Терміни виконання оперативних втручань в досліджуваній групі.

Примітка: ↓ — час оцінки стану пацієнтів.

Оперативний прийом характеризувався в 11 (23,40%) випадках застосуванням оментобурсосомії, в 17 (36,17%) — некросеквестрэктомії; люмботомія з санацією заочеревинного простору проводилася у 8 (17,02%) пацієнтів, у 11 (23,40%) випадках втручання обмежувалося санацією та дрениванням черевної порожнини. 5 (9,62%) пацієнтів не оперувалися. Повторні оперативні втручання були виконані у 6 (12,77%) випадках.

Як впливає з наведеної діаграми (див. рис. 1), у досліджуваній вибірці наявні два «максимуми» оперативної активності: з 1-ї по 6-ту (45,71%) та з 15-ї по

20-ту добу (54,29%); в той же час в період з 9-ї по 14-ту добу оперативні втручання не виконувалися («холодний» період). Відповідно до виявленої закономірності розподілу термінів першого оперативного втручання включені до дослідження пацієнти були розділені на 3 групи: I — оперовані протягом перших 6 діб від початку захворювання (n=21); II — оперовані після 14-ї доби від початку захворювання (n=26); III — неоперовані хворі (n=5).

В усіх групах проведено 3-х кратну оцінку тяжкості стану та ступеня поліорганної дисфункції: 1 - перед виконанням оперативних втручань, 2 - на 7-му добу

від початку захворювання (в «холодний» період), 3 - на 14-ту добу від дебюту захворювання (табл. 1). Різниця між показниками в усіх групах за шкалою APACHE II на момент госпіталізації була статистично незначимою ( $p > 0,05$ ). Максимальна кількість балів спостерігалася у 2-й групі ( $26,4 \pm 2,46$ ), мінімальна — у 1-й ( $20,6 \pm 2,08$ ).

В той же час ступінь вираженості поліорганної

дисфункції коливався у значних межах. Найбільші значення за шкалою SOFA спостерігалися у II та III групах. Різниця між кількістю балів у I групі ( $4,1 \pm 0,63$ ) в порівнянні з II ( $8,5 \pm 1,49$ ) була статистично значимою ( $p < 0,05$ ). При співставленні показників шкали SOFA між III і I та між III і II групами статистично значимої різниці не виявлено, що може бути пояснено невеликою кількістю пацієнтів у III групі ( $n=5$ ).

Таблиця 1  
Динаміка показників тяжкості стану та органної дисфункції.

Групи пацієнтів	Час оцінки стану					
	при госпіталізації (n=52)		на 7 добу захворювання (n=44)		на 14 добу захворювання (n=34)	
	APACHE II	SOFA	APACHE II	SOFA	APACHE II	SOFA
I	$20,6 \pm 2,08$	$4,1 \pm 0,63$	$28,2 \pm 1,62^{**}$	$11,6 \pm 0,74^{**}$	$37,5 \pm 2,81^{\wedge}$	$15,4 \pm 1,12^{\wedge}$
II	$26,4 \pm 2,46$	$8,5 \pm 1,49^{*}$	$27,6 \pm 2,58$	$9,4 \pm 1,19$	$36,8 \pm 1,83^{\wedge}$	$14,6 \pm 1,26^{\wedge}$
III	$25,9 \pm 2,68$	$8,4 \pm 1,95$	$27,8 \pm 2,74$	$10,2 \pm 1,24$	$36,7 \pm 2,19$	$14,8 \pm 1,28$

Примітка: \* —  $p < 0,05$  відносно I групи;

\*\* —  $p < 0,05$  відносно показників при госпіталізації;

$\wedge$  —  $p < 0,05$  відносно показників на 7 добу.

При аналізі тяжкості стану хворих на 7 добу після госпіталізації значущої розбіжності між показниками у різних групах виявлено не було: максимальне значення зареєстровано для I групи ( $28,2 \pm 1,62$  балів); мінімальне ( $27,6 \pm 2,58$  балів) — для III ( $p > 0,05$ ). Під час оцінки за шкалою SOFA статистично значимої різниці між групами пацієнтів також не виявлено. У порівнянні з показниками при госпіталізації в усіх групах відмічалася погіршення стану пацієнтів та наростання органної дисфункції ( $p > 0,05$ ). На 14 добу після госпіталізації числові значення за шкалами APACHE II та SOFA в усіх включених до дослідження хворих зросли в порівнянні з 7-ю добою та відповідали 100% прогнозованій летальності. Максимальні значення спостерігалися у I групі: за APACHE II —  $37,5 \pm 2,81$ ; за SOFA —  $15,4 \pm 1,12$  балів, в той час, як у II та III групах кількість балів за обома методами оцінювання практично не відрізнялися (за APACHE II — близько 38 балів, за SOFA — близько 15). Статистично значимих розбіжностей досліджуваних показників між групами виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

При порівнянні кількості балів за шкалами APACHE II та SOFA в динаміці перебігу захворювання встановлено, що показники тяжкості стану та поліорганної дисфункції в усіх досліджуваних групах прогресивно збільшувалися. Співставлення отриманих значень при госпіталізації та на 7-му добу виявило значну розбіжність показників лише у групі пацієнтів, які були оперовані протягом перших 6 діб (I група), в той час як у II і III групах подібної тенденції не спостерігалася. На 14-ту добу в порівнянні з 7-ю статистично значимі розбіжності отримано між показниками у I та II групах ( $p < 0,05$ ), у III групі показники мали тенденцію до достовірності ( $p < 0,2$ ).

## Висновки

Летальні випадки у II-й та III-й групах пацієнтів обумовлені наявністю поліорганної дисфункції, яка

викликана основним захворюванням, та прогресуючим погіршенням стану через розвиток гнійно-септичних ускладнень.

У групі хворих, що були прооперовані протягом перших 6 діб від початку захворювання (I група), погіршення стану та наростання поліорганної дисфункції найімовірніше пов'язане з необгрунтованою оперативною агресією. У разі відмови від «ранніх» (до 14 діб) оперативних втручань летальні наслідки у цій групі можна вважати умовно попереджуваними.

## Література

1. Багненко С.Ф. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) / С.Ф. Багненко, А.Д. Толстой, В.Б. Краснорогов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2006. - Т. 11, № 1. - С. 60-66.
2. Кондратенко П.Г. Острый панкреатит: современный взгляд на проблему / П.Г. Кондратенко, А.А. Васильев, М.В. Конькова // Мистецтво лікування. - 2006. - № 6. - С. 76-82.
3. Ломоносов С.П. Использование шкалы APACHE II для оценки тяжести состояния больных с инфицированным некротическим панкреатитом / С.П. Ломоносов // Український медичний часопис. - 2000. - № 3. - С. 21-25.
4. Шалимов А.А. Современные тенденции в диагностике и лечении острого панкреатита / А.А. Шалимов, М. Е. Ничитайло, А.Н. Литвененко // Клінічна хірургія. - 2006. - № 6. - С. 12-20.
5. Шевченко Ю.Л. Протокол комплексного лечения деструктивного панкреатита на ранних стадиях заболевания / Ю.Л. Шевченко, О.Э. Карпов, П.С. Ветшев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2009. - № 6. - С. 4-9.
6. Bradley E. L. I. A clinically based classification system for acute pancreatitis / E. L. I. Bradley // Arch. Surg. - 1993. - № 128. - P. 586-590.
7. Sekimoto M. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis / M. Sekimoto, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. - 2006. - № 13. - P. 10-24.
8. Uhl W. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis / W. Uhl, A. Warshaw, C. Imrie [et al.] // Pancreatology. - 2002. - № 2. - P. 565-573.

## Реферат

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОСТРОМ ТЯЖЕЛОМ ПАНКРЕАТИТЕ С ПОМОЩЬЮ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ШКАЛ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ И СТЕПЕНИ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

Должковой С. В.

Ключевые слова: острый тяжелый панкреатит, тяжесть состояния, полиорганная недостаточность, тяжесть со-



стояния.

Целью исследования являлось проведение динамической оценки изменения тяжести состояния и степени выраженности полиорганной недостаточности у пациентов, умерших от тяжелой формы острого панкреатита. В исследование включены медицинские карты 52 больных. Пациенты были разделены на 3 группы: I — оперированные в течении первых 6 суток от начала заболевания; II — оперированные после 14 суток от начала заболевания; III — неоперированные пациенты. Во всех группах проведена 3-х кратная оценка тяжести состояния (шкала APACHE II) и степени полиорганной дисфункции (шкала SOFA). Статистически значимые различия в количестве баллов по шкале SOFA при госпитализации наблюдалась в I группе по сравнению со II-й. Также статистически значимые различия в количестве баллов по шкалам APACHE II и SOFA получены при сравнении показателей в I группе при госпитализации и на 7-е сутки, на 7-е и на 14-е сутки; во II-й группе при сравнении показателей на 7-е и на 14-е сутки. В группе больных, прооперированных в течении первых 6 суток (I группа), ухудшение общего состояния и нарастание полиорганной дисфункции вероятнее всего связано с необоснованной оперативной агрессией.

### Summary

DETERMINATION OF SURGICAL APPROACH FOR PATIENTS WITH SEVERE ACUTE PANCREATITIS BY MULTIPLE PARAMETER SCORING SYSTEMS FOR ASSESSMENT OF SEVERITY AND INTENSITY OF MULTIPLE ORGAN FAILURE

Dolzhkoviy S.V.

Key words: severe acute pancreatitis, severity, multiple organ failure, surgical approach.

The aim of the study was to carry out dynamic evaluation in the severity and intensity of multiple organ failure in patients, who died from severe acute pancreatitis. 52 patients were included in the study. They were divided into 3 groups: I — the patients who underwent the operation during the first 6 days after onset of the disease; II — the patients who underwent the operation after the 14<sup>th</sup> day after the onset of the disease; III — the patients who were not operated on. The evaluation of the severity (APACHE II scale) and intense of multiple organ failure (SOFA scale) was carried out three times in all groups. There was a significant difference in SOFA scores calculated for the I group and the II group at the moment of admission. There was also a significant difference in SOFA and APACHE II scores calculated in the I group at the moment of admission and on the 7<sup>th</sup> day, on the 7<sup>th</sup> day and on the 14<sup>th</sup> day. The same situation was observed for the SOFA and APACHE II scores calculated in the II group on the 7<sup>th</sup> and on the 14<sup>th</sup> day. In the I group the elevation of the severity and intense of multiple organ failure was probably linked with ungrounded operative aggression.

УДК 618.14-006-036:575.113

**Карташов С.М., Газа М.Н.**

### **ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ГЕНОВ RASSF И GST КАК КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ**

Харьковская медицинская академия последипломного образования.

*У 184 больных РЯ  $T_{1-3c}N_{0-1}M_{0-1}$  стадий методом ПЦР изучены наличие метилирования генов RASSF и GST и частота возникновения рецидивов. Установлено, что частота рецидивирования заболевания достоверно чаще возникает при метилировании гена RASSF у больных раком яичников II-IV ст.; а при метилировании гена GST у больных раком яичников II-III ст., что требует в таких ситуациях более радикальных подходов к лечению и активному выявлению ранних рецидивов.*

Ключевые слова: рак яичника; метилирование генов RASSF и GST; рецидив; стадия заболевания.

Рак яичников (РЯ) остается одним из самых тяжелых онкологических заболеваний, занимая 3-е место по заболеваемости среди онкогинекологической патологии и являясь одной из ведущих причин смертности у онкологических больных [4,5]. Ежегодно в мире регистрируется около 166 000 новых случаев рака яичников и около 101 000 женщин погибают от прогрессирования заболевания. Все вышесказанное обуславливает неистощаемый интерес отечественных и зарубежных исследователей к проблеме онкогенеза РЯ [6,9]. Среди множества факторов, влияющих на возникновение и течение РЯ немаловажную роль играют генетические факторы [2,6]. Установлено, что при РЯ накапливаются генетические повреждения, которые лежат в основе канцерогенеза. Причем при РЯ часто встречаются обратимые изменения активности генов, не связанные с нарушением структуры ДНК, но приводящие к изменению их функции (эпиге-

нетические). К таким изменениям относится и метилирование генов RASSF и GST [7,8,10].

Проблема диагностики РЯ видна по поздней выявляемости заболевания - большинство (75-80%) больных поступают в клинику с III-VI стадией опухолевого процесса. Причинами поздней диагностики РЯ остается несовершенство методов, сложность дифференциальной диагностики ранних форм рака, использование несовершенной аппаратуры и экономические причины. Не отвечают поставленной задаче и применяющиеся сегодня иммунохимические и биохимические методы, основанные на выявлении белковых онкомаркеров, концентрация которых повышается в крови пациентов при наличии сформировавшейся опухоли [2,3].

Лечение РЯ остается актуальной проблемой онкологии. В настоящее время остается проблематичным вопрос о значении традиционных клиничко-

морфологических факторов прогноза у больных РЯ. Остается несомненным, что стадия заболевания является ведущим фактором, на основании которого вырабатывается план как диагностических, так и лечебных мероприятий. Но современные данные о патогенетических факторах требуют поиска и клинического применения новых критериев, которые бы характеризовали биологические свойства опухоли [4,6]. Данные литературы по этому вопросу немногочисленны. При многих онкологических заболеваниях активно изучаются эпигенетические нарушения генов RASSF и GST, а при РЯ такие исследования являются особенно актуальными [1,8,9].

Цель – изучить частоту возникновения рецидивов у больных РЯ в зависимости от наличия эпигенетических нарушений генов RASSF и GST и стадии заболевания.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 184 больных РЯ I-IV (T<sub>1C-3C</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0-1</sub>) стадий в возрасте от 32 до 79 лет, а средний возраст составил 56,8±2,2 года. Во всех исследуемых случаях диагноз был верифицирован морфологически. Всем больным РЯ было проведено комбинированное лечение. Хирургическое лечение больных состояло: в экстирпации (179 больных - 96,3%) или ампутации матки (5 больных - 2,7%) с придатками и резекцией (15 больных - 8,2%) или экстирпацией (169 больных - 91,8%) большого сальника. Объем операции определялся в каждом конкретном случае общим состоянием больной и распространенностью процесса. Все больные получали полихимиотерапию (ПХТ) на основе препаратов платины по схеме CAP (цисплатин+циклофосфамид+доксорубин - 26 больных), CP (цисплатин+циклофосфамид - 120 больных) и TP (паклитаксел+цисплатин - 38 больных).

Больные были разделены на четыре группы: 1-ю группу составили 16 больных с I ст. заболевания; 2-ю – 28 больных с II стадией РЯ; 3-ю – 87 больных с III стадией РЯ; 4-ю – 53 больных с IV стадией опухолевого процесса. Исследуемые показатели анализируются с учётом наличия метилирования гена RASSF, GST и отсутствия их метилирования.

У всех больных методом полимеразноцепной реакции было изучено наличие метилирования генов RASSF и GST в сыворотке крови. После выделения ДНК из сыворотки крови определяли метилирование промоторной области гена, для чего ДНК обрабатывали метилчувствительными рестриктазами. Поиск сайтов рестрикции осуществлялся с помощью программы «WIN-SUN». Исследования проводили в лаборатории «Вирола» ХМАПО.

Для статистической обработки показателей использован пакет программ Excel 2003. Достоверность результатов лечения была оценена по критерию  $\chi^2$ .

## Результаты и обсуждение

Оценивая частоту возникновения рецидивов у больных РЯ в зависимости от наличия эпигенетических нарушений генов RASSF, GST и стадии заболевания (табл.) нами получены следующие результаты.

Так, при наименьшей распространенности процесса частота возникновения рецидивов мало зависела от наличия эпигенетических нарушений обоих исследуемых генов. С нашей точки зрения, эти данные можно объяснить двумя факторами. Во-первых, при I ст. РЯ частота рецидивов за двухлетний период невелика, и соответственно проследить влияние исследуемых показателей на результаты лечения сложно. Во-вторых, при ранних стадиях заболевания основная масса опухолей мономорфна и представлена, в основном, клетками одной из трех степеней дифференцировки.

При II ст. заболевания частота возникновения рецидивов увеличивается, и в исследуемых группах наметилась четкая тенденция к отличию показателей. Так, наибольшее количество рецидивов выявлено у больных РЯ, имеющих метилирование гена RASSF (в 8,7 раза выше в сравнении с показателем группы больных, не имеющих эпигенетических нарушений исследуемых генов,  $p<0,01$ ).

Таблица  
Частота возникновения рецидивов у больных РЯ в зависимости от наличия эпигенетических нарушений генов RASSF и GST и стадии заболевания

Обследуемые группы	Частота возникновения рецидивов (абс/ %)		
	1.Метилирование гена RASSF	2.Метилирование гена GST	3.Отсутствие метилирования гена RASSF и GST
Рак яичника Iст.	1/ 20,0 n=5	0/ - n=2	1/ 12,5 n=8
Рак яичника IIст.	4/ 57,1±18,7 n=7	2/ 33,3±19,1 n=6	1/ 6,7±6,6 <sup>**1,2</sup> n=15
Рак яичника IIIст.	36/ 81,8±5,8 n=44	28/ 75,7±7,0 n=37	11/ 39,3±9,2 <sup>**1,2</sup> n=28
Рак яичника IVст.	25/ 86,2±6,4 n=29	14/ 70,0±10,2 n=20	9/ 52,9±12,1 <sup>**1</sup> n=17
Всего РЯ	66/ 75,0±4,6 n=85	44/ 67,7±5,8 n=65	22/ 33,3±5,8 <sup>**1,2</sup> n=66

Примечание – \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$  – различие между группами статистически достоверно по критерию  $\chi^2$ ;  
<sup>1</sup> - сравнение с 1-ой группой; <sup>2</sup> - сравнение с 2-ой группой.

Результаты лечения больных РЯ II ст. в группе с метилированием гена GST были лучше, чем при нарушении функции гена RASSF ( $p=0,181$  по критерию  $\chi^2$ ), и значительно хуже (в 5 раз,  $p<0,05$ ) в сравнении

с показателем группы больных без метилирования генов.

В группе больных с наиболее часто встречаемой III ст. заболевания частота возникновения реци-

дивов таке як і при II ст. чаще зустрічались у больних РЯ, існуючих метилирование гена RASSF. Частота возникновения рецидивов в группе с метилированием гена GST практически не отличалась, хотя и была несколько меньше. Результаты лечения больных РЯ в группе с отсутствием метилирования генов оказались достоверно лучшие как в сравнении с нарушением функции гена RASSF, так и гена GST.

У больнх с наиболее распространенным раковым процессом результаты лечения также зависели от метилирования генов, хотя и в меньшей степени, чем при III ст. заболевания. В частности, статистически достоверное различие результатов нами отмечено между группами больнх с метилированием гена RASSF и отсутствием метилирования обоих генов. Данный факт объясняется тем, что в больнх опухолях существуют клетки с различной степенью дифференцировки: от доброкачественных - до низкодифференцированных злокачественных. А нами выше полученные данные указывают на то, что прогноз заболевания РЯ всех степеней дифференцировки хуже при наличии эпигенетических нарушений гена RASSF. В целом тенденции, отмеченные нами при меньших стадиях РЯ, сохранились и при IV ст. заболевания.

Таким образом, проведенные нами исследования показали четкую связь результатов лечения больнх РЯ с распространенностью процесса и наличием метилирования генов RASSF и GST. Причем более четкая закономерность между анализируемыми показателями нами отмечена у больнх с II, III и IV ст. заболевания и эта закономерность заключается в повышении частоты возникновения рецидивов в случае наличия у больнх РЯ метилирования исследуемых генов. Полученные данные можно объяснить связью биологических свойств опухолевого процесса с метилированием генов RASSF и GST, то есть нарушение функции генов ухудшает эти свойства, что подтверждено нами морфологически. Соответственно морфологически выявленные агрессивные свойства опухолей подтверждаются и клинически в виде более частого возникновения рецидивов. И только у больнх I ст. РЯ не удалось проследить закономерности течения карциномы от наличия эпигенетических нарушений исследуемых генов, что связано с небольшим количеством больнх и малой частотой

рецидивирования заболевания, в частности за наблюдаемый нами период.

### Выводы

1. У больнх раком яичников II-IV ст. частота рецидивирования заболевания достоверно зависит от наличия метилирования гена RASSF.

2. Метилирование гена GST является достоверно отрицательным прогностическим фактором для больнх раком яичников II-III ст.

3. Диагностирование у больнх раком яичников эпигенетических нарушений генов RASSF и GST требует более радикальных подходов к лечению и активному выявлению ранних рецидивов.

### Литература

1. Баранова А. В. Гены-супрессоры опухолевого роста / А. В. Баранова, Н. К. Янковский // Молекулярная биология. – 1998. – № 32. – С. 206–218.
2. Брага Э. А. От идентификации геномного полиморфизма к диагностическим и прогностическим маркерам эпителиальных опухолей человека / Э. А. Брага, Л. Л. Киселев, Е. Р. Забаровский // Молекулярная биология. – 2004. – № 38. – С. 179–190.
3. Залетаев Д. В. Метилирование ДНК как этиологический фактор канцерогенеза / Д. В. Залетаев, М. В. Немцова, Н. П. Бочков // Вестник РАМН. – 2002. – № 4. – С. 6–11.
4. Орлова Р. В. Современное стандартное лечение больнх раком яичников / Р. В. Орлова // Практическая онкология. – 2000. – № 4. – С. 42–44.
5. Стенина М. Б. Химиотерапия первой линии при раке яичников: Стандарты и нерешенные вопросы / М. Б. Стенина // Практическая онкология. – 2000. – № 4. – С. 25–31.
6. Хансон К. П. Молекулярная генетика рака яичников / К. П. Хансон, Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2000. – № 4. – С. 3–6.
7. Agathangelou A. Role of the Ras-Association Domain Family 1 Tumor Suppressor Gene in Human Cancers / A. Agathangelou, W. N. Cooper, F. Latif // Cancer Research. – 2005. – V. 65, № 9. – P. 3497–3508.
8. Coughlin S. S. Glutathione S-transferase polymorphisms and risk of ovarian cancer: A huge review / S. S. Coughlin, I. J. Hall // Genetics In Medicine. – 2002. – V. 4, № 4. – P. 250–257.
9. Makarla P.B. Promoter Hypermethylation Profile of Ovarian Epithelial Neoplasms / P. B. Makarla, M. H. Saboorian, R. Ashfaq [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2005. – V. 11, № 15. – P. 5365–5369.
10. Lallas A. The Glutathione S-Transferase M1 Genotype in Ovarian Cancer / A. Lallas, S. K. McClain, M. S. Shahin [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. – 2000. – V. 9. – P. 587–590.

### Реферат

**ЕПІГЕНЕТИЧНІ ПОРУШЕННЯ ГЕНІВ RASSF ТА GST ЯК КЛІНІЧНО-ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ ПРИ РАКУ ЯЄЧНИКІВ**

Карташов С.М., Гагуа М.Н.

Ключові слова: рак яєчника, метилування генів RASSF та GST, рецидив, стадія захворювання.

У 184 хворих РЯ T<sub>1C-3C</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0-1</sub> стадій методом ПЦР вивчена наявність метилування генів RASSF та GST і частота виникнення рецидивів. Встановлено, що частота рецидивування захворювання достовірно частіше виникає при метилуванні гену RASSF у хворих раком яєчників II-IV ст., а при метилуванні гену GST у хворих раком яєчників II-III ст., що потребує в таких ситуаціях більш радикальних підходів до лікування та активного виявлення ранніх рецидивів.

### Summary

**EPIGENETIC DISORDERS IN RASSF AND GST GENES AS CLINICAL PROGNOSTIC FACTORS IN CASES OF OVARIAN CANCER**

Kartashov S.M., Gagua M.N.

Key words: ovarian cancer, RASSF and GST gene methylation, recidivation, stage of the disease.

The presence of methylated RASSF and GST genes and the rate of relapses were studied in 184 ovarian cancer cases of T<sub>1C-3C</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0-1</sub> stage by polymerase chain reaction. It was found out the frequency of the relapses occurred reliably more in ovarian cancer cases of II-IV stage with RASSF gene methylation and in ovarian cancer cases of II-III stage with GST gene methylation that requires more radical approach to treatment and earlier relapse detection.

УДК [617.586-002.31:616.379-008.64]-071-089

Кулик О.В., Саядінеджад Сам

### ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ НЕЙРОПАТИЧНОЇ ФОРМИ ДІАБЕТИЧНОЇ СТУПНІ

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

*З приводу синдрому діабетичної ступні (СДС) у клініці за 4 роки спостерігали 123 хворих. Чоловіків – 78 (63,4%), жінок – 45 (36,6%). Віком 20-82 роки. Інсулінозалежний тип цукрового діабету був у 17 (13,8%), інсуліннезалежний тип – у 106 (86,1%) пацієнтів. Хворим проводили загальноклінічне обстеження. У 70 (56,9%) госпіталізованих виявили нейропатичну форму СДС. У хворих на нейропатичну форму СДС відмічалася деформація стоп з явищами остеоартропатії, виразкові дефекти стопи та гомілки мали місце у 67 (95,7%) осіб. Некроз тканин пальців спостерігався у 41 (58,6%) хворого, у 12 (17,1%) осіб – в поєднанні із флегмоною ступні. У 25 (37,3%) пацієнтів рани загоїлись первинно, 15 (22,4%) – накладали вторинні шви. За час перебування у стаціонарі значне покращення стану відмітили 65 (92,8%) осіб. Опорну функцію стопи вдалося зберегти у всіх пацієнтів.*

**Ключові слова:** діагностика, лікування, нейропатична форма, синдром діабетичної стопи.

*Наукова робота є фрагментом "НДР Хірургічні захворювання в сучасних умовах: особливості етіології патогенезу, клінічного перебігу, удосконалення діагностики та лікувальної тактики. Прогнозування ускладнень та оцінка ефективності лікування" (№ держреєстрації 0105-007074).*

#### Вступ

Синдром діабетичної ступні (СДС) зустрічається у 4-80% хворих на цукровий діабет (ЦД) [1,3,6] і проявляється у вигляді ураження судини кінцівки, нервових провідників, м'яких тканин та кісток ступні [1,3,5]. Термінальною фазою розвитку СДС є некротичні зміни, що виникають у 30-70% осіб і можуть призвести до ампутації кінцівки [1,2]. Це трапляється у 23,7 – 70% хворих [1,6].

Тривале підвищення вмісту глюкози у крові внаслідок інсулінової недостатності є причиною розвитку СДС [3,5]. Виділяють нейропатичну, нейроішемічну, ішемічну форми СДС [3,6].

Нейропатична форма СДС має багатокомпонентний патогенез. Дефіцит інсуліну спричиняє тривалу гіперглікемію. Висока концентрація глюкози у крові активує інсулінонезалежні шляхи її метаболізму. Внаслідок накопичення кінцевих продуктів альтернативного шляху обміну глюкози – сорбітолу і фруктози у нервових волокнах відбувається сегментарна демієлінізація, що порушує функцію проведення нервових імпульсів. Зв'язуючись з аміногрупами білків, глюкоза викликає пошкодження білкових молекул, у тому числі і тих, що входять до складу нервових провідників. Недостатність інсуліну також зменшує синтез білка в організмі [4]. Передача нервових імпульсів також сповільнюється внаслідок порушення водно-сольового обміну при некомпенсованому вуглеводному обміні. Висока концентрація глюкози у крові гальмує обмін ліпідів, сприяючи ранньому розвитку атеросклерозу, а з'єднуючись із базальною мембраною капілярів, викликає морфологічні зміни стінки судин, характерні для ангіопатій. Отже, визначається два шляхи впливу гіперглікемії на появу СДС: ішемія внаслідок макромікроангіопатії та безпосередній вплив продуктів метаболізму на структуру нервових провідників. Ці шляхи існують паралельно і підсилюють один одного.

#### Матеріал і методи дослідження

Дослідження було проведено на базі відділення хірургії судин Полтавської обласної клінічної лікарні протягом 2007 – 2010 років. Спостерігали 123 хворих на СДС. Серед них чоловіків було 78 (63,4%), жінок – 45 (36,6%). Вік хворих становив від 20 до 82 років. Переважна кількість госпіталізацій припадала на вік

51-70 років. Хворіли на ЦД протягом 5-27 років. Інсулінозалежний тип ЦД був виявлений у 17 (13,8%), інсулін незалежний – у 106 (86,1%) пацієнтів. До госпіталізації у клініку спостерігалися з приводу гіпертонічної хвороби 39 (55,7%), атеросклеротичного кардіосклерозу з порушенням ритму – 21 (30%), хронічного панкреатиту – 17 (24,3%) осіб. Хворим проводили загальноклінічне обстеження, вони консультировані ендокринологом, невропатологом, травматологом. Визначали характер зміни чутливості – больової, температурної та вібраційної. Наявність діабетичної макро-мікроангіопатії визначали клінічно, враховуючи наявність переміжної кульгавості, послаблення або відсутності пульсу на артеріях ступні, біль у спокої. За допомогою ультразвукового кольорового сканування судин з проведенням доплерометрії усім хворим визначали стан периферичного кровообігу, з вираховуванням гомілково-плечового індексу. 16 (22,9%) пацієнтам для уточнення діагнозу провели артеріографію нижніх кінцівок. Виконували рентгенографію стопи та над'яково-гомілкового суглобу у двох проекціях для визначення характеру змін кісткової тканини стопи. Протягом усього періоду спостереження і стаціонарного лікування пацієнти отримували простий інсулін, добова доза розраховувалась на 3-5 ін'єкцій. Протягом 2-4 діб оцінювали податливість гіперглікемії до інсулінотерапії. При необхідності інсулінотерапію доповнювали інсуліном продовженої дії. Критеріями ефективності терапії вважали глікемію натще 7-9 ммоль/л.

#### Результати досліджень та їх обговорення

Больова чутливість у 32 (45,7%) осіб в межах дистального відділу стопи не визначалась, у 20 (28,6%) – була значно знижена, у 18 (25,7%) – помірно знижена. Зміни температурної чутливості повністю співпали зі зміною больової чутливості. Повне випадіння вібраційної чутливості відмітили у 13 (18,6%) госпіталізованих. Зниження відчуття інтенсивності вібрації відмітили у 57 (81,4%) осіб. Значне зниження ахілових рефлексів виявлено у 27 (38,5%) осіб, колінних – у 22 (31,4%) пацієнтів.

На основі даних анамнезу захворювання, фізикального, лабораторного та інструментального обстеження встановлено, що нейропатична форма СДС спостерігалася у 70 (56,9%), нейроішемічна – у 39 (31,7%), ішемічна – у 14 (11,4%) хворих. У хворих



на нейропатичну форму СДС відмічалася деформація стоп з явищами остеоартропатії, виразкові дефекти стопи та гомілки мали місце у 67 (95,7%) осіб. У 26 (37,1%) пацієнтів на підошовній поверхні перших пальців, у ділянці подушечок 2-5 пальців спостерігалися виразки м'яких тканин розмірами від 0,6 до 2,5 см у діаметрі. Некроз тканин пальців відмічався у 41 (58,6%) хворого. Таке ураження поєднувалось із флегмоною ступні у 12 (17,1%) осіб.

Згідно класифікації Вагнера гнійно-некротичні ускладнення СДС розподілилися наступним чином: I ступінь – у 5 (7,4%), II – у 15 (22,4%), III – у 31 (46,3%), IV – у 16 (23,9%) пацієнтів. Хворих з гнійним осередком умовно відносили до категорії ургентних. Хірургічну обробку виразок та інші втручання виконували у день госпіталізації. Видаляли некротичні тканини та оmozоліли шкіру. Вміст виразки направляли для визначення характеру мікрофлори та чутливості її до антибіотиків. У день госпіталізації виконано некретомію з ампутацію пальців на різних рівнях – 39 (58,2%) хворим, одночасно розкрили флегмону стопи – 8 (11,9%) пацієнтам, виконали резекцію плеснових кісток 3 (4,5%) госпіталізованим. Розкрили флегмону з одночасним видаленням ураженої остеомієлітом плеснової кістки 4 особам через добу від часу госпіталізації. У 29 (43,3%) хворих на рану накладали провізорні шви. У рані розміщали трубчатий дренаж, через який здійснювали проточне промивання антисептичними розчинами. Місцеве лікування проводили у відповідності до фази раньового процесу. Для очищення від некротичної тканини використовували протеолітичні ферменти, антисептики. У другій фазі ранового процесу – мазі на гідрофільній основі. Антибіотикотерапію розпочинали до отримання результатів бактеріологічного дослідження за деескалаційною моделлю. У 25 (37,3%) пацієнтів рани загоїлись первинно, 15 (22,4%) – накладали вторинні шви. У 27 (40,3%) осіб рана загоїлась вторинним налягом.

Інсулінотерапія продовжувалась і в післяопераційному періоді. Для сповільнення дегенеративних змін у нервових провідниках призначали препарати а-ліпоєвої кислоти в терапевтичних дозах. Для покращення мікроциркуляції та корекції синдрому підвищеної в'язкості крові призначали антикоагулянти. З ціллю корекції підвищеної адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів використовували

пентоксифілін, клопидогрель, вводили реосорбілакт, реополіглюкін. Для нормалізації обмінних процесів до програми лікування вносили вітаміни групи В, антиоксиданти (вітаміни Е, А), гіполіпідемічні засоби (вітамін С), біологічні стимулятори. Уражена стопа при деформуючій остеоартропатії вимагає тривалої, надійної іммобілізації. З цією метою хворим накладали гіпсову пов'язку типу "чобіток" до верхньої третини гомілки або гіпсову лонгету. Пов'язку періодично змінювали через зменшення об'єму кінцівки. Перев'язку ранової поверхні здійснювали через утворені у пов'язці отвори або при знятті лонгети. Стопу не навантажували – хворі користувалися милицями, кріслами-каталками. За час перебування у стаціонарі значне покращення стану відмітили 65 (92,8%) осіб. Середній термін перебування пацієнтів із нейропатичною формою СДС у стаціонарі становив 16,3±3,2 дб. Опороздатність стопи вдалося зберегти у всіх пацієнтів.

### Висновки

1. Серед госпіталізованих з приводу СДС нейропатичну форму виявили у 70 (56,9 %) чоловік, яка у 63 (90%) ускладнила перебіг другого типу цукрового діабету.
2. Значне покращення стану відмітили після проведеного лікування 65 (92,8%) осіб. Виконання малих оперативних втручань зберегло опорну функцію ступні у всіх пацієнтів.

### Література

1. Бойко В.В. Комплексное лечение синдрома диабетической стопы / В.В.Бойко, Р.Ш. Ибрагимов // Харківська хірургічна школа. – 2009. – №3. – С. 90-93.
2. Василюк С.М. Класифікація та лікування синдрому диабетической стопы / С.М.Василюк // Шпитальна хірургія. – 2006. – №1. – С. 32-35.
3. Ефименко А.С. Синдром диабетической стопы / А.С. Ефименко, С.В.Болгарская, Е.В.Таран // Сімейна медицина. – 2008. – №1. – С. 45-55.
4. Коваль Б.М. Комплексне хірургічне лікування гнійного ураження кісток при нейропатичній, інфікованій формі синдрому диабетической стопы / Б.М. Коваль // Клінічна хірургія. – 2006. – №11-12. – С. 80-81.
5. Ляліс М.О. Синдром стопы диабетика / М.О.Ляліс, П.О.Герасимчук. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 276 с.
6. Онучин С.Г. Факторы риска и клинические формы диабетической стопы в зависимости от типа сахарного диабета / С.Г.Онучин, О.С.Елсукова, Е.Л.Онучина // Клиническая медицина. – 2008. – №7. – С. 42-47.

### Реферат

#### ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Кулик О.В., Саядінеджан Сам

Ключевые слова: диагностика, лечение, нейропатическая форма, синдром диабетической стопы.

По поводу синдрома диабетической стопы (СДС) в клинике за 4 года наблюдали 123 больных. Мужчин – 78 (63,4%), женщин – 45 (36,6%). Возрастом 20-82 года. Инсулинозависимый тип сахарного диабета был у 17 (13,8%), инсулиннезависимый тип – у 106 (86,1%) пациентов. Больных обследовали согласно протокола. У 70 (56,9%) госпитализированных выявили нейропатическую форму СДС. У больных с нейропатической формой СДС отмечали деформацию стоп с явлениями остеоартропатии, язвенные дефекты стопы и голени имели место у 67 (95,7%) лиц. Некроз тканей пальцев наблюдался у 41 (58,6%) больного. Такое поражение у 12 (17,1%) пациентов одновременно протекало с флегмоной стопы. У 25 (37,3%) пациентов раны зажились первично, у 15 (22,4%) – накладывали вторичные швы. За время пребывания в стационаре значительное улучшение отметили 65 (92,8%) лиц. Опорную функцию стопы удалось сохранить у всех пациентов.

### Summary

#### APPROACHES IN TREATMENT OF NEUROPATHIC DIABETIC FOOT SYNDROME

Kulyk O.V.

Keywords: diagnostics, treatment, neuropathic form, diabetic foot syndrome.

In our clinic we observed 123 patients with diabetic foot syndrome (DFS) during last 4 years. There were 78 (63,4%) men and 45 (36,6%) women aged 20-82 years. Among them 17 (13,8%) patients had insulin-dependent diabetes and 106 (86,1%) patients had non-insulin-dependent diabetes. All patients were investigated according to the proper protocol. 70 (56,9%) patients had neuropathic form of DFS. Patients with neuropathic form of DFS showed feet deformation accompanied with osteoarthropathy. 67 (95,7%) patients showed ulcerative lesions of leg and foot. 41 (58,6%) patients were observed to have necrosis of toe tissues. Such lesion in 12 (17,1 %) patients was accompanied with foot phlegmon. In 25 (37,3%) patients the wounds healed by first intention, while in 15 (22,4%) patients the secondary stitches were put in. 65 (92,8%) patients demonstrated considerable improvement of their condition during the period of hospital staying. Support function of foot was preserved in all patients.

УДК 616.37-002-089

Оганезян А.Г.

### МОЖЛИВОСТІ МІНІІНВАЗИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ЛІКУВАННІ ОБМЕЖЕНИХ РІДИННИХ СКУПЧЕНЬ У ХВОРИХ НА ТЯЖКИЙ ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Мета роботи – оцінити ефективність мініінвазивних втручань під ультразвуковим контролем при обмежених рідинних скупченнях у хворих на тяжкий гострий панкреатит та визначити показання для використання діагностичних методик. Матеріал та методи. Проаналізовані результати обстеження та лікування 44 хворих з обмеженими паранепанкреатичними рідинними скупченнями. Трансдермальні пункції та дренивання обмежених рідинних скупчень під контролем УЗД виконані 16 хворим, 15 хворим виконані традиційні оперативні втручання, 13 хворих проліковані консервативно та продовжували лікування в лікувальному закладі за місцем проживання. Результати та обговорення. У 10 (62,5%) хворих мініінвазивне втручання під контролем УЗД було остаточним в лікуванні, 2 (12,5%) хворих потребували повторних пункцій, 4 (25%) хворих в подальшому після мініінвазивного втручання під контролем УЗД прооперовано (при “локалізації” та демаркації осередку запалення). Ускладнень, пов’язаних з виконанням пункції чи дренивання під контролем УЗД не спостерігали. Висновки. Застосування даної методики дозволяє оптимізувати лікування обмежених рідинних скупчень у хворих на тяжкий гострий панкреатит, нівелювати поліорганны дисфункцію у вкрай важких хворих, сприяє створенню кращих умов для виконання традиційних операцій.*

**Ключові слова:** тяжкий гострий панкреатит, обмежені рідинні скупчення, мініінвазивні та традиційні хірургічні втручання.

**НДР:** «Хірургічні захворювання в сучасних умовах: особливості етіології, патогенезу, клінічного перебігу; удосконалення діагностики та лікувальної тактики. Прогнозування ускладнень та оцінка ефективності лікування». № держреєстрації 0105U007024

#### Вступ

Проблема діагностики й лікування гострого панкреатиту та його ускладнень є однією з найбільш складних в абдомінальній хірургії. Гострий панкреатит є досить поширеним захворюванням, його частота становить 38-95 на 100000 населення [4]. Провідне місце в діагностиці гострого панкреатиту та його ускладнень посідають інструментальні методи візуального контролю (ультразвукове дослідження (УЗД), комп’ютерна томографія, ендоскопічні методи) [2, 3, 7]. Розширення можливостей променевої діагностики в оцінці динаміки патоморфологічних змін при гострому панкреатиті і виявлення його ускладнень дозволяє покращити результати лікування. Клінічний перебіг гострого панкреатиту ускладнюється розвитком рідинних скупчень в черевній порожнині та заочеревинному просторі у 30-50% хворих. До цих пір суперечливими залишаються уявлення про те, як варто вчинити в конкретній клінічній ситуації при формуванні гострих обмежених рідинних скупчень (ОРС). Вирішальне значення при лікуванні гострого панкреатиту та його ускладнень має адекватне своєчасне хірургічне втручання, але єдиної концепції відносно термінів його виконання та обсягу немає. Дискутуються питання, пов’язані з показаннями до використання при

лікуванні ОРС як мініінвазивних, так і традиційних оперативних втручань. За даними досвіду останніх років, в комплексі лікування ОРС одними з найбільш ефективних з сучасних методик є трансдермальні пункційно-дренуючі втручання під ультразвуковим контролем. [1, 3, 5, 6, 7]. Застосування мініінвазивних втручань (МІВ) під контролем УЗД в комплексі лікування хворих з ОРС черевної порожнини та заочеревинного простору дозволяє уникнути багатьох післяопераційних ускладнень. Але, незважаючи на успіхи, досягнуті в удосконаленні патогенетично обґрунтованої інтенсивної терапії та мініінвазивних методів хірургічного лікування, загальна летальність при тяжкому гострому панкреатиті (ТГП) залишається високою як в нашій країні, так і за кордоном, що визначає актуальність продовження досліджень по удосконаленню методів діагностики та лікування ТГП, в тому числі з використанням мініінвазивних технологій [8].

Мета роботи – оцінити ефективність МІВ під контролем УЗД при ОРС у хворих на тяжкий гострий панкреатит (ТГП) та визначити показання для використання діагностичних методик.

#### Матеріали та методи

Проаналізовані результати обстеження та лікування 44 хворих з обмеженими паранепанкреатичними

рідинними скупченнями, які знаходились на лікуванні в хірургічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні в період з 2000 по 2011 рік. Чоловіків було 29 (65,9%), жінок – 15 (34,1%). Вік хворих коливався від 25 до 72 років. Хворих госпіталізували в клініку в різні терміни від початку захворювання. Оцінку характеру патологічних змін при ТГП та ефективності лікування здійснювали на основі клінічних, лабораторних даних, сонографічного моніторингу, динамічної спіральної комп'ютерної томографії (СКТ), черездренажного рентгенконтрастного дослідження. Всім хворим виконували УЗД в день госпіталізації в комплексі діагностичних заходів та в подальшому кожні 2-3 доби, а при необхідності щоденно. УЗД в режимі сірої шкали дає можливість визначити зміни розмірів і контуру підшлункової залози, ехогенності з ан-, гіпо- та гіперехогенними ділянками, ОРС (локалізацію, розміри, контури, ехоструктуру), стан біліарної системи та плевральних порожнин. При доплерографії визначали наявність або відсутність змін паренхіматозного судинного малюнку, а також змін показників кровотоку при дуплексному скануванні. При розповсюдженні патологічного процесу на заочеревинний простір даних УЗД недостатньо для оцінки характеру та обсягу ураження. СКТ виконували для динамічної візуалізаційної оцінки стану заочеревинного простору. УЗД та СКТ не завжди забезпечують диференціацію інфікованого та стерильного характеру процесу. В зв'язку з цим методом діагностики інфікованих ускладнень є транскутанна пункція під контролем УЗД з подальшим бактеріологічним дослідженням матеріалу. Тяжкість стану хворих оцінювали за шкалами APACHE II та Ranson.

Показами до трансдермальних пункційно-дренуючих втручань були наявність ОРС при УЗД або СКТ з больовим симптомом, при відсутності ознак перитоніту; компресія жовчних протоків, шлунку, дванадцятипалої кишки, магістральних судин; прогресуюче збільшення розмірів ОРС; наявність ознак інфікування ОРС.

Трансдермальні пункції та дренивання ОРС під контролем УЗД виконані 16 хворим на апараті "Logiq S 5" (GE) з конвексним датчиком 3,5 МГц під місцевою анестезією за методикою "free hand". Для пункцій та дренивань використовували дренажні набори фірми Balton 9 Fr. В залежності від локалізації ОРС обирали зону пункції і визначали оптимальну траєкторію каналу. Під час дренивання видаляли патологічний вміст (100-2500 мл), виконували візуальну оцінку вмісту ОРС, бактеріологічне, цитологічне дослідження, досліджували активність  $\alpha$ -амілази. Після аспірації вмісту утворення його порожнину промивали антисептичним розчином і повторювали це 1-2 рази на добу. 15 хворим з ОРС виконані традиційні оперативні втручання. 13 хворих з ОРС проліковані консервативно та продовжували лікування в лікувальному закладі за місцем проживання.

### Результати та обговорення

Характер вмісту ОРС залежав від термінів розвитку ТГП і у 7 (43,75%) хворих був бурим, у 1 (6,25%) – геморагічним, у 3 (18,75%) – жовтим різної щільності з високим вмістом білка, 5 (31,25%) – отримано гній. Активність  $\alpha$ -амілази складала 64 – 4096 од.

Критеріями ефективності лікування були: покращення загального стану хворого, зниження темпе-

ратури тіла, незначний дебіт виділень по катетеру або відсутність виділень, позитивна динаміка лабораторних показників, значне зменшення або відсутність ОРС при контрольному УЗД або СКТ, зменшення або відсутність ознак деструкції підшлункової залози, зменшення розмірів або відсутність парапанкреатичного інфільтрату, позитивна динаміка гемодинамічних параметрів при дуплексному скануванні.

У 10 (62,5%) хворих МІВ під контролем УЗД було остаточно лікованим. 2 (12,5%) хворих потребували повторних пункцій. 4 (25%) хворих в подальшому після МІВ під контролем УЗД прооперовано (при "локалізації" та демаркації осередку запалення), а проведене МІВ надало додаткову інформацію про характер ураження, дозволило оптимізувати лікувальну хірургічну тактику, зменшити рівень ендогенної інтоксикації. Причиною "неефективності" МІВ була наявність в порожнині ОРС великих секвестральних мас, що підтримувало запальний процес.

Ускладнень, пов'язаних з виконанням пункції чи дренивання під контролем УЗД, не спостерігали. В групі хворих, яким виконано МІВ під контролем УЗД, був 1 (6,25%) летальний випадок. Летальність в групі хворих, яким виконані традиційні операції, становила 4 (26,7%).

### Висновки

МІВ під сонографічним контролем дозволяють провести диференційну діагностику та оцінку в динаміці патоморфологічних змін при некротичному панкреатиті. МІВ під контролем УЗД є одномоментно остаточною метою лікування у 62,5% хворих, 12,5% хворих потребують повторні пункції, у 25% хворих МІВ під контролем УЗД сприяє нівелюванню ознак поліорганної дисфункції і виконанню оперативного втручання у віддалені терміни при більш сприятливих умовах. Раціональне поєднання та послідовне використання різних варіантів мініінвазивного та традиційного хірургічного лікування є патогенетично обґрунтованим, дозволяє знизити летальність та покращити результати лікування ОРС у хворих на ТГП.

### Література

1. Антирович О.Ф. Малоинвазивные вмешательства при некротизирующем панкреатите / О.Ф. Антирович, П.М. Назаренко // Эндоск. хирургия. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 26.
2. Кузнецов Н.А. Возможности первичного экстренного ультразвукового исследования в диагностике и определении тактики лечения больных острым панкреатитом / Н.А. Кузнецов, Л.С. Аронов, С.В. Харитонов [и др.] // Анналы хирургии. – 2004. - № 2. – С. 52 – 58.
3. Кондратенко П.Г. Ранние дренирующие миниинвазивные дренирующие вмешательства и их влияние на распространённость и инфицирование панкреонекроза / П.Г. Кондратенко, А.А. Васильев, М.В. Конькова // Эксперим. и клин. медицина. – 2004. - № 3. – С. 46–48.
4. Кондратенко П.Г. Острый панкреатит : монография / П.Г. Кондратенко, А.А.Васильев, М.В. Конькова. – Донецк, 2008. – 352 с.
5. Шабунин А. В. Сравнительный анализ лапаротомного и пункционно-дренирующего способов лечения при несформированных постнекротических кистах поджелудочной железы / А. В. Шабунин, А. Ю. Лукин, В. В. Бедин // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2000. – Т.159, № 5. – С. 20-22.
6. Шаврина Н.В. Значение ультразвукового метода исследования в диагностике и определения тактики лечения панкреатогенных жидкостных образований / Н.В. Шаврина, Е.Ю. Трофимова, А.В. Гришин // Актуальные вопросы диагностики и лечения деструктивных осложнений острого панкреатита :

материалы гор. семинара. – М. : НИИ СП им. Н.В.Склифосовского, 2007. – Т. 195. – С.42-44.

7. Andreeva I.V. Interventions for focal liquid formations of the pancreas and surrounding tissues using mini-invasive

technologies / I.V. Andreeva, M.S.Efimov // Klin Khir. – 2009. – V. 7-8. – P. 5-7.

8. Sahora K. The role of surgery in severe acute pancreatitis / K. Sahora, R. Jakesz, P. Götzinger // European Surgery. – 2009. – № 6. – P. 280-285.

### Реферат

#### ВОЗМОЖНОСТИ МИНИИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОТГРАНИЧЕННЫХ ЖИДКОСТНЫХ СКОПЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Оганезян А.Г.

Ключевые слова: тяжелый острый панкреатит, отграниченные жидкостные скопления, мининвазивные и традиционные хирургические вмешательства.

Цель работы – оценить эффективность мининвазивных вмешательств под ультразвуковым контролем при отграниченных жидкостных скоплениях у больных с тяжелым острым панкреатитом и определить показания для использования диапневтических методик. Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования и лечения 44 больных с отграниченными парапанкреатическими жидкостными скоплениями. Трансдермальные пункции и дренирования отграниченных жидкостных скоплений под контролем УЗИ выполнены 16 больным, 15 больным выполнены традиционные оперативные вмешательства, 13 больных получали консервативное лечение и продолжали лечение в лечебном учреждении по месту жительства. Результаты и обсуждение. У 10 (62,5%) больных мининвазивное вмешательство под контролем УЗИ было окончательным в лечении, 2 (12,5%) больных нуждались в повторных пункциях, 4 (25%) больных в дальнейшем после мининвазивного вмешательства под контролем УЗИ прооперированы (при “локализации” и демаркации очага воспаления). Осложнений, связанных с выполнением пункции или дренирования под контролем УЗИ не наблюдали. Выводы. Применение данной методики позволяет оптимизировать лечение отграниченных жидкостных скоплений у больных с тяжелым острым панкреатитом, нивелировать полиорганную дисфункцию у крайне тяжелых больных, способствует созданию лучших условий для выполнения традиционных операций.

### Summary

#### POTENTIAL OF MINI-INVASIVE TECHNIQUES IN TREATMENT OF SEPARATE FLUID COLLECTIONS IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE PANCREATITIS

Oganezyan A.G.

Key words: severe acute pancreatitis, separate fluid collections, mini-invasive and conventional surgical intervention.

The research was aimed to estimate the efficiency of mini-invasive ultrasound-assisted surgical interventions in cases of separate fluid collections in patients with severe acute pancreatitis and to determine the indications for diapedic techniques. Materials and methods. The results of diagnosis and treatment of 44 patients with separate peripancreatic fluid collections were analyzed. Transcutaneous punctures and drainages of separate fluid collections under US control were applied in 16 patient. Traditional surgical intervention was performed in 15 patients. 13 patients received appropriate therapy and continued their treatment at the hospitals according to their residence. Results and discussion. For 10 (62,5%) patients mini-invasive US-assisted invasion was the final step in their treatment, while 2 (12,5%) patients required repunctures, 4 (25%) patients were reoperated after mini-invasive US-assisted intervention. There were no complications related to transcutaneous punctures and drainages under US control. Conclusions. Application of this technique allows to improve the treatment of separate fluid collections in patients with severe acute pancreatitis, to level multiple organ dysfunctions in extremely severe patients, to promote to develop better conditions for conventional surgeries.

УДК 617.55-056.5-001-089.168-0.84

Осінов О.С.

#### ОСОБЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РАНОВИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Для покращення результатів хірургічного лікування хворих із супутнім ожирінням при захворюваннях органів черевної порожнини було проведено аналіз перебігу післяопераційного періоду 225 хворих. При використанні запропонованої методики, яка базується на комплексній профілактиці на всіх етапах периопераційного періоду, частота ускладнень з боку операційної рани знизилась на 8.34 %.*

**Ключові слова:** ожиріння, ранові ускладнення, профілактика післяопераційних ускладнень

В сучасних умовах у світі та у нашій країні проблема ожиріння набула характеру медико-соціальної епідемії. За різними даними, на ожиріння страждають майже 30% працездатного населення України [1, 3, 5, 7]. Надлишкова вага доволі часто поєднується з різними захворюваннями черевної порожнини, що потребують хірургічного втручання. Кількість операцій у

даної категорії пацієнтів постійно зростає [9, 14]. Для таких хворих є характерною висока загроза виникнення післяопераційних ранових ускладнень, частота яких значно вища, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла, і становить 1.3-35%. Численні заходи профілактики ранової інфекції, розроблені дотепер, не дозволяють цілком їх уникнути [5, 7, 10, 13].



Метою нашого дослідження було покращення результатів хірургічного лікування хворих із супутньою надлишковою масою тіла при захворюваннях органів черевної порожнини шляхом визначення оптимальних заходів профілактики післяопераційних ранових ускладнень.

Дослідження базується на про- та ретроспективному аналізі лікування 225 пацієнтів, які страждали на різні захворювання черевної порожнини і супутнє ожиріння, та знаходились на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні 1-ої МКЛ м. Полтави. Хворих поділено на 2 групи: 42 хворих із ожирінням, які ліку-

вались за запропонованою нижченаведеною методикою (основна група, період 2009-2010 роки), та 183 хворих із ожирінням, які лікувались за традиційною лікувальною тактикою (група порівняння, період 2006-2009 роки).

ІМТ в середньому становив  $37.8 \pm 6.2$  кг/м<sup>2</sup>; вік хворих 27-77 років, в середньому – 66 років; жінок – 203, чоловіків – 22. За віком, статтю, тяжкістю загального стану при надходженні в стаціонар досліджувані групи були співставимі.

Структура хірургічних втручань наведена в табл. 1

Таблиця 1  
Структура виконаних оперативних втручань

Операція	Кількість хворих			
	Група порівняння		Основна група	
	Абс.	%	Абс.	%
Лапароскопічна холецистектомія	38	20.7	10	23.8
Відкрита холецистектомія	9	4.9	2	4.7
Аллогерніопластика великих ПОВГ	83	45.4	18	42.8
Аллогерніопластика набутих гриж передньої черевної стінки	53	28.9	12	28.6
Всього	183	100.0	42	100.0

Усі заходи щодо профілактики післяопераційних ранових ускладнень розподілили на такі етапи.

1. Амбулаторно-поліклінічний етап починався зазвичай за 4-5 тижнів до майбутнього оперативного втручання. Протягом цього етапу проводилась санація хронічних вогнищ інфекції, яка передбачала огляд стоматолога з наступним, за необхідності, курсом лікування. За наявності підермій проводилась консультація дерматолога, посів на мікрофлору і чутливість до антибіотиків, місцева терапія.

Хворі оглядалися лікарем ЛФК із призначенням курсу лікувальної фізкультури та дихальної гімнастики. Хворим із великими вентральними грижами проводилась дозована пневмокомпресія шляхом носіння бандажів або часткового бинтування живота із дозованими фізичними навантаженнями, що поступово збільшуються.

Рекомендувались консервативні заходи, спрямовані на зниження маси тіла - протягом 3 - 4 тижнів помірні фізичні навантаження, дотримання гіпокалорійної дієти. Додатково розраховувалась індивідуально, виходячи із маси тіла, статі, рівня фізичної активності. Для цього використовувалась формула, розроблена ВОЗ [8]. 35 хворих (83.3 %) проспективної групи дотримувались вищенаведеної дієти протягом 2-5 тижнів. Середнє зниження маси тіла склало  $2.37 \pm 1.22$  кг.

Важливу роль серед профілактичних заходів відіграє ретельна завчасна підготовка шкіри в ділянці майбутнього оперативного втручання. Беручи до уваги наявність у хворих із ожирінням виражених поперечної складки живота та підгрудних шкірно-жирових складок із схильністю до мацерацій, які, зазвичай, погано доступні проведенню буденних гігієнічних заходів і можуть бути хронічними вогнищами інфекції, ми рекомендували щоденний душ із щіткою із милом, двічі на день, із наступною обробкою бетадином, хлоргексидином, етиловим спиртом 70°, протягом 7-9 днів перед майбутньою операцією. За неможливості самостійного адекватного проведення гігієнічних заходів залучалась допомога медичного персоналу, родичів пацієнта. Також протягом цього періоду пацієнтам

призначається УФО шкіри. Ділянки мацерацій перед операцією ізолювались бактерицидним пластирем. Гоління проводилось безпосередньо в день операції, за 2-3 години.

З метою профілактики післяопераційної внутрішньочеревної гіпертензії проводилась підготовка кишечника, яка передбачає безшлакову дієту протягом 3-5 діб. Також, для більш повного очищення кишечника, застосовували послаблюючі лікарські засоби (бісакоділ, сеннадексін) та очисні клізми щоденно. Ввечері, напередодні хірургічного втручання, в стаціонарі проводилась додаткова очистка кишечника за допомогою препарату Фортранс або очисної клізми.

На основі всіх заходів щодо підготовки до оперативного втручання, які має виконувати пацієнт, нами було розроблено памятку хворому із ожирінням, якому запропоноване хірургічне лікування.

З метою корекції метаболічних порушень у пацієнтів із супутнім ожирінням застосовувався препарат Метформін (препарат із групи бігуанідів, який підвищує печінкову і периферійну чутливість до ендогенного інсуліну, не впливаючи на його секрецію). Також ми враховували наявність у метформіну не тільки антигіперглікемічної, але й протективної кардіоваскулярної, антитромботичної, антиоксидантної та протизапальної дії, а також його здатність зменшувати ендотеліальну дисфункцію та глікозювання білків, що в комплексі протидіє процесам атерогенезу і покращує мікроциркуляцію, тобто обумовлює ангіо- і кардіопротекторні ефекти [11, 12]. Схема використання Метформіну передбачала прийом 500 мг 2 рази на добу. Через 10 - 15 днів доза препарату може бути поступово підвищена до 1,5 - 2 г на добу (500 мг 3-4 рази на добу).

Важливою складовою комплексної профілактики ускладнень у даній категорії хворих є антибіотикопрофілактика хірургічної інфекції. Застосовуючи антибактеріальні препарати, ми дотримувались таких принципів:

1. Введення антибіотику з метою профілактики здійснюється за 30-40 хвилин до початку оперативного втручання внутрішньовенним шляхом.

2. Доза антибіотику призначається за розрахун-

ками в залежності від маси тіла хворого, зазвичай у подвійній середній терапевтичній дозі.

3. Вибір емпіричної антибактеріальної терапії залежить від конкретної клінічної ситуації з урахуванням виду та особливостей оперативного втручання (зокрема тривалості, травматичності операції, наявності розкриття просвіту кишечника, перебігу анестезіологічного забезпечення); наявності у хворого факторів ризику і супутніх захворювань; мікробного "пейзажу" відділення. Пріоритетними є  $\beta$ -лактами (цефалоспорины III–IV генерації), фторхінолони III–IV генерації, а також метронідазол.

4. Перевага надається «надкороткій» або «короткочасній» схемі.

2. Особливості оперативного втручання, закриття, дренування рани у хворих із ожирінням

При виконанні у пацієнтів із ожирінням хірургічних втручань з приводу ЖКХ при відсутності протипоказань доцільно застосування мініінвазивних методик: відеолапароскопічна холецистектомія.

Слід наголосити, що такі буденні і обов'язкові принципи хірургічного втручання як ретельний гемостаз, обережне поводження із тканинами, мінімальна їхня травматизація, у пацієнтів із ожирінням мають особливе значення [1, 2, 6, 11, 14].

Важливу роль грає захист операційної рани. Заходи щодо профілактики можливої транслокації мікрофлори шкіри до операційної рани передбачають мінімізацію контакту операційної рани з шкірою та підшкірною клітковиною.

Ми пропонуємо доступну методику обкладання операційної рани, що передбачає розташування додаткової стерильної серветки між операційною раною та шкірою з підшкірною клітковиною, яка забезпечує повніше відокремлення операційної рани та спрощує можливість заміни забрудненого матеріалу. Запропонований спосіб дозволяє забезпечити повне закриття шкіри та підшкірної клітковини стерильним матеріалом до дна операційної рани, замінити серветки протягом операції за мірою забруднення, зменшити кількість можливих післяопераційних гнійно-запальних ускладнень. Слід звернути увагу на економічну доступність даної методики.

Розглядаючи питання закриття і дренування рани, ми виходили із наступних принципів: мінімізація наявності в порожнині рани чужорідних тіл, застосування сучасного атравматичного гіпореактивного шовного матеріалу, повна адаптація стінок і дна рани, ліквідація порожнин та «кишень» в рані, забезпечення відтоку ексудату протягом перших післяопераційних діб, попередження порушення мікроциркуляції шкіри та підшкірного прошарку внаслідок надмірної компресії тканини лігатурою.

Ушивання апоневрозу м'язів передньої черевної стінки проводили за допомогою монофіламентного шовного матеріалу, який не розмоктується.

Після накладання швів на апоневроз проводилась ретельна санація порожнини рани розчином антисептика (хлоргексидин, декасан). При цьому намагалися досягти візуально повного видалення не тільки вільних окремих, але і слабо фіксованих до материнської тканини фрагментів жирової клітковини.

Підшкірна клітковина за наявності надлишкового «мертвого простіру» ушивалась шляхом накладання рідких адаптуючих горизонтальних або діагональних

швів. Доцільність цієї методики обумовлена підвищенням ризику ішемії та некрозу за передньозадньої компресії тканин при накладанні вертикальних швів, а також можливість деформації країв рани із-за відхилення площини шву в поздовжньому напрямку рани. [9]. У 7 хворих використовували монофіламентний матеріал, що розмоктується (вікріл).

Враховуючи фактор порушення мікроциркуляції шкіри, при накладанні швів на шкіру [4, 9], оптимальним є використання безперервного внутрішньошкірного або обвивного (матрачного або рантоподібного) шву, за яких створюються кращі умови для регенерації шкіри.

Дренування підшкірної клітковини проводилось за товщини підшкірного прошарку більш ніж 5–7 см, а також усім хворим після пластики вентральних гриж із застосуванням поліпропіленового протезу. Використовували закриті дренажі, дренування проводили силіконовими або поліхлорвініловими трубками, проводили активне дренування із аспірацією вмісту, промивання розчинами антисептиків, антибіотиків (50–100 мл) двічі на добу, починаючи через 2 години після оперативного втручання протягом 2 діб, видалення дренажів виконувалось на 3–8 добу. Уникали тривалого перебування дренажів у порожнині рани. Критерієм необхідності видалення дренажів слугували об'єм та характер аспіраційного вмісту, а також результати ультразвукового сканування ділянки операційної рани.

3. Особливості ведення післяопераційного періоду у хворих із ожирінням.

У післяопераційний період усім хворим, за виключенням тих, у кого застосовувались відеолапароскопічні методики, показано зовнішня компресія операційної рани. Це досягається шляхом носіння еластичних післяопераційних биндажів. Особливе значення це має у пацієнтів після втручань, які супроводжуються значним відсепаруванням підшкірної клітковини (герніопластика, абдомінопластика, дермаліпектомія).

Усіх хворих вже на 3–4 добу рекомендується застосовувати фізіотерапевтичні заходи для покращення процесів загоєння.

Враховуючи дані щодо зниження інтенсивності біосинтезу колагену у хворих із ожирінням на фоні зниженого рівня аскорбінової кислоти, для стимуляції регенераторних процесів призначалась аскорбінова кислота в дозі не менш 400 мг/добу протягом 10 діб.

В групі порівняння у 24 хворих (13.1 %) у післяопераційному періоді виникли ранові ускладнення – інфільтрат операційної рани – 7 хворих (3.8 %), серома – 12 хворих (6.5 %), нагноєння – 5 хворих (2.7 %). В основній групі, де застосовувались наведені рекомендації, ускладнення з боку операційної рани виникли у 2 хворих (4.76 %), з них – інфільтрат операційної рани – 1 хворий (2.38 %), серома – 1 хворий (2.38 %), гнійних ускладнень не було.

Отже, в групах зі співставимим ризиком виникнення ранових ускладнень у результаті застосування об'єктивізованої лікувально-діагностичної тактики, яка базується на комплексній профілактиці на всіх етапах періопераційного періоду, вдалося добитися зниження кількості ранових ускладнень на 8.34 % у хворих із супутнім ожирінням.

### Література

1. Белянский Л.С. Особенности открытой пластики грыжи брюшной стенки у пациентов с избыточной массой тела и патологическим ожирением / Л.С. Белянский, А.С. Лаврик, Н.В. Манойло // Клінічна хірургія. – 2002. – №11/12. – С. 5-6.
2. Галимов О.В. Некоторые аспекты хирургических абдоминальных вмешательств на фоне ожирения / О. В. Галимов [и др.] // Хирургия. Журн. Им. Н.И. Пирогова. – 2008. – № 12. – С. 44-46.
3. Давиденко І.В. Проблема ожиріння в Україні / І.В. Давиденко, І.П. Смирнова, І.М. Горбась // Журнал практичного лікаря. – 2002. – №1. – С. 81-85.
4. Кателях О.В. Особливості лікування операційної рани у пацієнтів з ожирінням / О.В. Кателях, С.Д. Хіміч // Клінічна хірургія. – 2005. – №11/12. – С. 31.
5. Лаврик А.С. Проблеми операційної рани у хворих з ожирінням / А.С. Лаврик, А.С. Тивончук, А.Ю. Згонник // Клінічна хірургія. – 2005. – №11/12. – С. 84-85.
6. Лаврик А.С. Проблеми загоєння операційної рани у хворих на ожиріння / А.С. Лаврик, О.С. Тивончук, О.Ф. Бубало, Згонник А.Ю. // Клінічна хірургія – 2007. – №11/12. – С. 37-38.
7. Лупальцов В.К. Профилактика гнойных осложнений в хирургии послеоперационной грыжи у больных, страдающих ожирением / В.К. Лупальцов // Клінічна хірургія. – 2003. – №11. – С. 52-53.
8. Седлецкий Ю.И. Современные методы лечения ожирения: руководство для врачей. / Ю.И. Седлецкий – СПб. : «ЭЛБИ-СПб», 2007. – 416 с.
9. Шапошников В.И. Способ ушивания операционной раны у больных с ожирением / В.И. Шапошников // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2005. – Т.164, №2. – С. 64-65.
10. Alexander J. Prevention of deep wound infection in morbidly obese patients by infusion of an antibiotic into the subcutaneous space at the time of wound closure. / J. Alexander, R. Rahn // Obes Surg. – 2004. – V. 14 – P. 970-974.
11. De Aquiar L.G. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patient with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. / L.G. De Aquiar, L.R. Bahia., N. Villela // Diabetes Care. – 2006. – V. 29, №5. – P. 1083-1089.
12. Sirtori C.R. Re-evaluation of a biguanide, metformin: mechanism of action and tolerability / C.R. Sirtori, C. Pasik. // Pharmacol Res – 1994. –V. 30 – P. 197-228.
13. Vastine V. Wound complications of abdominoplasty in obese patients. / V. Vastine, R. Morgan, G. Williams [et al.] // Ann Plast Surg – 1999. – V.42 – P. 34-39.
14. Wison J. Obesity: impediment to wound healing. / J. Wison, J. Clark. // Crit Care Nurs Q – 2003. – V. 26 - P. 119-132.

### Реферат

**ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РАНЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ.**

Осипов А.С.

Ключевые слова: ожирение, раневые осложнения, профилактика послеоперационных осложнений.

Для улучшения результатов хирургического лечения больных с сопутствующим ожирением при заболеваниях органов брюшной полости был проведен анализ течения послеоперационного периода 225 больных. При использовании предложенной методики, основанной на комплексной профилактике на всех этапах периоперационного периода, частота осложнений со стороны операционной раны снизилась на 8.34%.

### Summary

**PECULIARITIES OF PROPHYLAXIS FOR POST-OPERATIVE WOUND COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CONCOMITANT OBESITY**

Osipov A. S.

Keywords: obesity, wound complications, prophylaxis of post-surgical complications.

To improve the results of surgical treatment we carried out the analysis of post-operative course in 225 patients with diseases of abdominal organs and concomitant obesity. By applying the technique based on the complex prevention on all of the stages of post-operative period, the rate of complications on the area of surgical wound decreased on 8.34 %.

УДК 616.65-006.6-0.85

Саричев Я.В., Устенко Р.Л.

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Авторами проаналізовані дані літератури щодо ефективності діагностики раку передміхурової залози (РПЗ). Метою дослідження став пошук шляхів підвищення ефективності диференційної діагностики неопластичних станів передміхурової залози. Матеріали та методи. Масив дослідження склали 126 чоловіків з підвищенням рівня ПСА вище порогового (4 нг/мл). Усім пацієнтам проведено загальноклінічне обстеження, ультразвукове дослідження органів сечостатевої системи та пункційна біопсія передміхурової залози. Щільність ПСА дорівнювала відношенню рівня загального ПСА до об'єму передміхурової залози, визначеного ультрасонографічно. Результати. До I групи увійшли 73 (57,9%) пацієнти із щільністю ПСА <0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>. II групу склали 53 (42,1%) хворих із показниками 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>. За результатами патогістологічного дослідження у 8 (11,0%) хворих I групи діагностовано РПЗ, у 9 (12,3%) – запальні процеси, у 56 (76,7%) – доброякісна гіперплазія. У 50 (94,3%) пацієнтів II групи підтверджено діагноз РПЗ. Пухлини виявились високодиференційованими у 43,1%, помірно диференційованими у 31,0%, низькодиференційованими – у 25,9% хворих. Виявлено низьку щільність ПСА при наявності низькодиференційованих пухлин внаслідок неспроможності продукції низькодиференційованою тканиною специфічних глікопротеїнів. Висновки. Визначення щільності ПСА значно підвищує ефективність скринінгу і диференційної діагностики, рекомендоване до широкого застосування на догоспітальному етапі обстеження, дозволяє уникнути невиправданих біопсій. Певні труднощі для діагностики складають низькодиференційовані пухлини внаслідок слабкої здатності до продукції ПСА.*

**Ключові слова:** рак передміхурової залози, простатспецифічний антиген, біопсія.

#### Вступ

Збільшення тривалості життя чоловіків в розвинених країнах світу призводить до переміщення акцентів з ризику смерті від серцево-судинних захворювань до онкологічної патології. При цьому рак передміхурової залози (РПЗ) залишається одним із найбільш поширених злоякісних захворювань чоловіків. У структурі чоловічої онкологічної захворюваності у США він займає перше місце, у Великобританії – є другою після раку легень причиною канцерспецифічної летальності серед чоловіків [1]. Нерідко внаслідок малосимптомного перебігу перше звернення пацієнта до лікаря відбувається при місцево-розповсюдженному процесі. На жаль, локалізовані форми виявляються менш ніж у третини пацієнтів.

Отже, надзвичайно актуальними залишаються питання ранньої диференційної діагностики РПЗ. Яким же є справжнє обличчя цієї небезпечної патології? Детальний аналіз джерел інформації свідчить про те, що існує декілька клінічних варіантів розвитку хвороби. Так, було виявлено, що у багатьох чоловіків не спостерігається прогресії захворювання, в той же час у інших при наявності невеликої за розмірами пухлини діагностуються регіонарні та віддалені метастази. Ще до широкого впровадження тесту на рівень простатспецифічного антигену (ПСА) клініцисти розрізняли як мінімум 2 форми РПЗ: клінічно значиме захворювання (з великою ймовірністю ускладнень та смерті) та індолентне або «латентне» захворювання (з низьким ризиком трансформації у клінічно значне за період очікуваної тривалості життя). Яким же чином дослідники розподіляли хворих на ці 2 групи? За незалежними даними Johansson та Albertsen виявлено, що прогресія РПЗ відбувається у період від 1 до 20 та більше років. Однак, лише невеликий відсоток чоловіків з високодиференційованими формами (≤6 за шкалою Gleason) помирав від РПЗ. Разом з тим,

чоловіки з помірнодиференційованими та низькодиференційованими формами (≥7 за шкалою Gleason) мали достовірно вищу ймовірність прогресування захворювання та летальність внаслідок РПЗ [2, 3].

Протягом останніх років найбільш цінним пухлинним маркером, визначення якого в сироватці крові є необхідним для діагностики та спостереження за перебігом раку передміхурової залози, виявився простатспецифічний антиген (ПСА). ПСА вперше був ідентифікований Naga у сім'яній рідині в 1979 р., а Wang у тому ж році виявив його походження із тканини передміхурової залози, при цьому впровадження цього тесту у діагностику неопластичних станів передміхурової залози відбулось лише наприкінці ХХ століття. ПСА є глікопротеїном з молекулярною масою 33 – 34 кДа, що продукується секреторним епітелієм простати та має протеазну активність для забезпечення розрідження еякуляту.

Концентрація ПСА в еякуляті дорівнює 1 мільйон мкг/мл, тоді як у сироватці крові при відсутності захворювань передміхурової залози його рівень не перевищує 3-4 нг/мл. Стани, при яких порушується цілісність базальної мембрани протоків простати, призводять до підвищення рівня ПСА у сироватці крові. До них відносять рак передміхурової залози, доброякісну гіперплазію передміхурової залози, інфекційні запальні процеси у передміхуровій залозі, механічні впливи на тканину простати (пальцеве ректальне дослідження, ректороманоскопія, колоноскопія). Звертає на себе увагу той факт, що у Сполучених Штатах Америки 90% чоловіків-урологів та 75% лікарів загальної практики старше 50 років щорічно виконують собі дослідження крові на ПСА.

Виникає питання – що ж насправді відбувається при широкому застосуванні ПСА як скринінгового методу? Для чоловіків з клінічно значним захворюванням, впровадження тестування на рівень ПСА – це шанс попередити смерть від РПЗ за рахунок більш



ефективного лікування на більш ранніх стадіях захворювання. І навпаки - для чоловіків з латентними формами захворювання ПСА-скринінг є обмежено доцільним, оскільки несе підвищену загрозу невинного лікування. На жаль, цей фантастичний за чутливістю тест неспроможний розрізнити 2 групи хворих. Крім того, висока чутливість призводить до ідентифікації захворювання набагато раніше, ніж воно стає клінічно значимим. Дослідницька група G. Draisma et al. визначила, що означений розрив у часі складає від 5 до 10 років [4].

Після широкого впровадження ПСА у клінічну практику частота виявлення РПЗ драматично зросла. Так, наприклад, у США вона підвищилась удвічі – від 90 випадків на 100 000 населення у 80-ті роки минулого сторіччя до 180 випадків відповідно у останнє десятиріччя [1]. Яким же чином визначити, чи насправді ПСА-скринінг знижує смертність від РПЗ? Тільки за допомогою добре спланованого рандомізованого дослідження, такого як European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) стало можливим дати коректну відповідь на це запитання. У рамках означеного дослідження Shroeder et al. була проведена рандомізація більш ніж 160 000 чоловіків віком від 55 до 69 років у скринінгову або контрольну групу [5]. Межевим для проведення пункційної біопсії передміхурової залози визначили рівень ПСА у 3,0 нг/мл. Отримані авторами результати довели 20% зниження РПЗ-специфічної летальності, тобто серед чоловіків із клінічно значимим захворюванням приблизно 20% загинули від РПЗ протягом 9 років спостереження. Однак, за даними тих же авторів, 80% пацієнтів з клінічно значимим захворюванням та 100% пацієнтів з латентним захворюванням не отримали позитивного результату від лікування. У абсолютних цифрах, отриманих за даними означеного дослідження, для одужання одного хворого від клінічно значного захворювання було необхідним провести скринінг 1440 чоловіків та пролікувати 47 пацієнтів з латентним або клінічно значимим захворюванням. Звертає на себе увагу той факт, що у вищезазначеному дослідженні була доведена досить низька специфічність ПСА-скринінгу, оскільки у 75,9% спостережень авторами відмічений хибнопозитивний результат, що призвело до невинних біопсій простати. Одержані результати диктують необхідність диференційованого підходу до спостереження та лікування РПЗ, оскільки як запізнитий початок лікування у хворих з клінічно значимим захворюванням, так і гіпердіагностика з невинноправдано агресивними методами лікування у хворих з латентним процесом призводять до незадовільних віддалених результатів.

Ймовірним ключем до вирішення проблеми низької специфічності скринінгових методів діагностики стала ідентифікація у 1999 році месенжерної РНК антигену раку простати 3 (mRNA PCA3) з наступною розробкою діагностичних систем для її визначення (2004-2006), яка володіє високою чутливістю внаслідок підвищеної експресії виключно у тканинах раку передміхурової залози та вогнищах віддалених метастазів (більш ніж у 95% зразків біопсійних тканин та клітинних культур раку передміхурової залози). Звертає на себе увагу можливість визначення означеного антигену у секреті

передміхурової залози та сечі, що значно полегшує процедуру скринінгу. Однак, висока собівартість дослідження обмежує його рутинне застосування, крім того, до теперішнього часу бракує рандомізованих досліджень, які допомогли б визначити чіткі показання до його використання у цільових групах.

Метою нашого дослідження став пошук шляхів підвищення ефективності диференційної діагностики неопластичних станів передміхурової залози та вивчення діагностичних можливостей визначення щільності простатспецифічного антигену.

### **Матеріали і методи дослідження**

Значні труднощі у плані диференційної діагностики між доброякісними та злоякісними неопластичними процесами у передміхуровій залозі становив рівень сироваткового ПСА у межах від 4 до 10 нг/мл (так звана "сіра зона") оскільки збільшений об'єм тканини простати при її доброякісній гіперплазії має здатність продукувати збільшену кількість антигену.

Масив дослідження склали 126 чоловіків, у яких за період з 2008 по 2010 рр. на догоспітальному етапі або при стаціонарному обстеженні в урологічних відділеннях Полтавської обласної клінічної лікарні ім.М.В.Склясовського та Полтавського клінічного онкологічного диспансеру було виявлене підвищення ПСА вище порогового рівня (4 нг/мл). Усім пацієнтам було проведене загальноклінічне обстеження, ультразвукове дослідження органів сечостатевої системи та пункційна біопсія передміхурової залози. При проведенні ультразвукового дослідження сечостатевої системи визначалась структура передміхурової залози (наявність гіпо- та гіперехогенних ділянок, чіткість контуру) та її об'єм, наявність та кількість залишкової сечі, оцінювався стан верхніх сечових шляхів (відсутність уретерогідронефрозу). Щільність ПСА обчислювалась після отримання даних про об'єм передміхурової залози за даними ультразвукового дослідження органів сечостатевої системи та дорівнювала відношенню рівня загального ПСА до об'єму передміхурової залози. Пункційна біопсія передміхурової залози виконувалась за допомогою ріжучих пункційних голок після попереднього очищення кишечника. Для локалізації біопсійної голки використовували трансректальне ультразвукове наведення. Виконувалась стандартна секстантна біопсія, при наявності гіпоехогенного вогнища з нього забирався додатковий фрагмент тканини. Морфологічний матеріал досліджувався після забарвлення гематоксиліном-еозином, при виявленні пухлинної тканини обов'язково визначався ступінь диференціювання.

Статистичну обробку матеріалу виконували на персональному комп'ютері за допомогою пакету програм Microsoft Excel-2007.

### **Результати та їх обговорення**

Середній вік хворих склав  $67,3 \pm 9,8$  років. За віковими групами пацієнти розподілялись наступним чином: 50-59 років - 32 хворих (25,4%), 60-69 років - 46 хворих (36,5%), 70-79 років - 34 хворих (27,0%), 80-89 років - 14 хворих (11,1%). Середній рівень загального ПСА складав  $18,2 \pm 3,6$  нг/мл. Середній об'єм

передміхурової залози складав  $49,3 \pm 13,1$  см<sup>3</sup>, відмічалось достовірне ( $p < 0,05$ ) його збільшення з віком (табл.1).

**Таблиця 1**  
*Розподіл пацієнтів за віковими групами, середньогруповий об'єм передміхурової залози (n=126).*

Вік пацієнтів, роки	Кількість пацієнтів (%)	Середній об'єм простати у групі, см <sup>3</sup>
50-59	32 (25,4%)	$38,9 \pm 8,6$
60-69	46 (36,5%)	$48,7 \pm 7,9$
70-79	34 (27,0%)	$59,2 \pm 10,2$
80-89	14 (11,1%)	$67,8 \pm 16,1$

За отриманими результатами обчислення щільності ПСА хворі були розподілені на 2 групи (табл. 2.). До I групи увійшли 73 (57,9%) пацієнти з показниками щільності ПСА, що складали менше 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>, II групу склали 53 (42,1%) хворих із показниками, які дорівнювали або перевищували 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>. За результатами патогістологічного дослідження після пункційної біопсії простати тільки у 8 (11,0%) хворих I групи діагностовано РПЗ, у 9 (12,3%) відмічався запальний процес (хронічний простатит), у 56 (76,7%) – діагностована доброякісна гіперплазія передміхурової залози. При цьому, у 50 (94,3%) пацієнтів II групи підтверджено діагноз РПЗ. За ступенем диференціювання пухлини були високодиференційованими у 25 пацієнтів (43,1%), середнього ступеню диференціювання у 18 пацієнтів (31,0%), низькодиференційованими – у 15 (25,9%) хворих.

**Таблиця 2**  
*Розподіл пацієнтів згідно щільності ПСА та результатів біопсії (n=126).*

Щільність ПСА (нг/мл/см <sup>3</sup> )	Підтверджений РПЗ	Виключений РПЗ	Всього, n (%)
< 0,15	8 (11,0%)	65 (89,0%)	73 (100%)
≥ 0,15	50 (94,3%)	3 (5,7%)	53 (100%)

Слід відмітити, що за результатами патогістологічного дослідження біопсійного матеріалу у 7 (87,5%) хворих I групи, яким діагностовано рак передміхурової залози, пухлина виявилась низькодиференційованою, що пояснює низьку щільність ПСА (внаслідок неспроможності продукції низькодиференційованою пухлиною специфічних для

тканини глікопротеїнів). При доброякісній гіперплазії рівень загального ПСА достовірно корелював з об'ємом передміхурової залози.

## Висновки

Визначення рівня загального ПСА сироватки крові при його надзвичайній чутливості, на жаль, не є специфічним (із 126 хворих з рівнем ПСА вище граничного тільки у 58 (46,0%) виявлене злоякісне новоутворення передміхурової залози). Отже, необхідний пошук шляхів підвищення специфічності дослідження. Виявлено, що визначення щільності ПСА значно підвищувало ефективність скринінгу і є високоінформативним методом диференційної діагностики раку передміхурової залози та її доброякісної гіперплазії. Цей метод має бути рекомендованим до широкого застосування на догоспітальному етапі обстеження, що дозволяє уникнути невиправданих біопсій. Низькодиференційовані пухлини внаслідок зниженої здатності до продукції ПСА можуть складати певні труднощі для діагностики.

## Література

1. Jemal A. Cancer statistics / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward // CA Cancer J. Clin. – 2008. – V. 58. – P. 71–96.
2. Johansson J. E. Natural history of early, localized prostate cancer / J. E. Johansson, O. Andren, S. O. Andersson // JAMA. – 2004. – V. 291. – P. 2713–2719.
3. Albertsen P. C. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer / P. C. Albertsen, J. A. Hanley, J. Fine // JAMA. – 2005. – V. 293. – P. 2095–2101.
4. Draisma G. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer / G. Draisma, R. Boer, S. Otto // J. Natl. Cancer. Inst. – 2003. – V. 95. – P. 868–878.
5. Schroeder F. H. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study / F. H. Schroeder, J. Hugosson, M. J. Roobol // N. Eng. J. Med. – 2009. – V. 360. – P. 1310–1319.
6. Bussemakers M. J. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer / M. J. Bussemakers, A. van Bokhoven, G. W. Verhaegh // Cancer Res. – 1999. – V. 59. – P. 5975–5979.
7. Vlaeminck-Guillem V. Value of urinary PCA3 test for prostate cancer diagnosis / V. Vlaeminck-Guillem, A. Ruffion, J. Andre // Prog. Urol. – 2008. – V. 18. – № 5. – P. 259–265.

## Реферат

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Сарычев Я.В., Устенко Р.Л.

Ключевые слова: рак предстательной железы, простатспецифический антиген, биопсия

Авторами проанализированы данные литературы об эффективности диагностики рака предстательной железы (РПЖ). Целью исследования стал поиск путей повышения эффективности дифференциальной диагностики патологии предстательной железы. Материалы и методы. Массив составили 126 пациентов с повышением уровня ПСА выше порогового (4 нг/мл). Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы и пункционная биопсия предстательной железы. Плотность ПСА вычислялась отношением уровня общего ПСА к ультразвукографическому объему предстательной железы. Результаты. В I группу вошли 73 (57,9%) пациента с плотностью ПСА < 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>, II группу составили 53 (42,1%) больных с показателями ≥ 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>. По результатам патогистологического исследования у 8 (11,0%) больных I группы диагностирован РПЖ, у 9 (12,3%) – воспалительные процессы, у 56 (76,7%) – доброкачественная гиперплазия. У 50 (94,3%) пациентов II группы подтвержден диагноз РПЖ. Опухоли оказались высокодифференцированными в 43,1%, умеренно дифференцированными в 31,0%, низкодифференцированными – у 25,9% больных. Выявлена низкая плотность ПСА при низкодифференцированных опухолях вследствие сниженной продукции низкодифференцированной тканью специфических гликопротеинов. Выводы. Определение плотности ПСА значительно повышает эффективность скрининга на догоспитальном этапе обследования, позволяет избежать неоправданных биопсий. Некоторые трудности для диагностики составляют низкодифференцированные опухоли вследствие слабой способности к продукции ПСА.

### Summary

#### MODERN ASPECTS OF PROSTATE CANCER DIAGNOSIS

Sarychev, Y.V, Ustenko R.L.

Key words: prostate cancer, prostate-specific antigen, biopsy.

Authors analyzed data obtained by reviewing literature on the effectiveness of prostate cancer (PC) diagnostics. The aim of the study was to find out the ways to improve the differential diagnosis of prostate pathology. Materials and methods. We investigated 126 patients with elevated PSA levels ( $>4$  ng/ml). All patients underwent clinical examination, ultrasound scanning of the genitourinary system and prostate biopsy. PSA density was calculated as the ratio of total PSA levels to prostate ultrasound volume. Results. Group I included 73 (57.9%) patients with PSA density  $<0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup>, II group consisted of 53 (42.1%) patients with PSA density  $\geq 0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup>. According to the results of morphological study 8 patients (11.0%) of group I PC, in 9 (12.3%) were registered to have inflammations, 56 (76.7%) patients had benign prostatic hyperplasia detected. In 50 (94.3%) patients of group II the diagnosis of PC was confirmed. Tumors were highly differentiated in 43.1%, moderately differentiated in 31.0%, poorly differentiated - in 25.9% of patients. The low density of PSA in patients with poorly differentiated tumors may be explained by reduced production of specific glycoproteins. Conclusions. Evaluation of PSA density significantly increases the efficiency of screening and allows to void unnecessary biopsies. Some difficulties for the diagnosis of poorly differentiated tumors are due to poor ability of PSA production.

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 611.24:613.86

Коптев М.М., Підмогильний Ю.В.

### МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У ЛЕГЕНЯХ, ЩО ВИНΙΚАЮТЬ ПІД ДІЄЮ СТРЕСУ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Найпоширенішою патологією в структурі захворюваності населення України є хвороби органів дихання. Одним із факторів, які сприяють виникненню і розвитку цих захворювань є стреси. В медичній літературі чимало публікацій присвячено впливу стресу на живий організм, але серед них мало робіт, які безпосередньо розглядають вплив стресорів на будову легень. У статті проведено огляд літератури, присвяченої дії стресу на дихальну систему взагалі та морфологію легень зокрема. Розглянуті морфо-функціональні зміни структурних елементів легень під дією іммобілізаційного стресу.*

**Ключові слова:** легені, стрес, щури.

*Робота виконана в рамках комплексної міжкафедральної науково-дослідної теми Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» «Морфологія судинно-нервових взаємовідношень органів голови та шиї людини в нормі та під дією зовнішніх чинників у віковому аспекті. Створення нових та модифікація існуючих хірургічних шовних матеріалів і експериментально-морфологічне обґрунтування їх використання в клініці» ( № держреєстрації 0107U001657).*

На сьогодні найпоширенішою патологією в структурі захворюваності населення України залишаються хвороби органів дихання. Після незначного зниження захворюваності на цю патологію (на 1,9% у 2008 році), її показники збільшилися в 2009 році з 17379,5 до 18647,6 на 100 тис. дорослого населення, тобто зросли на 7,3%. Також у 2009 році відмічено і зростання показників хворобливості (на 6,0 % або з 23758,7 до 25172,1 на 100 тис. дорослого населення). У структурі захворюваності органів дихання провідне місце займають пневмонії. Їх кількість у порівнянні з 2008 роком збільшилась на 16,5 % (2008 р. – 394,0; 2009 р. – 459,0 на 100 тис. дорослого населення) [16]. Крім цього, за останні роки негоспітальна пневмонія взагалі стала важливою медико-соціальною проблемою, оскільки зросла частка хворих із затяжним або ускладненим перебігом [31]. Захворюваність на хронічний бронхіт у 2009 році склала 214,0 на 100 тис. дорослого населення, а на бронхіальну астму (БА) – 23,8 і практично не змінилась у порівнянні з 2008 роком – 23,9 та 2007 р – 24,7 на 100 тис. дорослого населення.

Поширеність хвороб органів дихання у 2009 році зросла майже на 6,0% і склала 25172,1 на 100 тис. дорослого населення (2008 р. – 23758,7). При цьому в структурі поширеності хвороб органів дихання першість належить хронічному бронхіту – 3066,7 на 100 тис. дорослого населення (у 2008 р. – 3673,4). Поширеність БА за 2009 рік зросла на 1,1 % та склала 501,9 на 100 тис. дорослого населення (2008 р. – 496,3). Поширеність пневмоній за 2009 рік зросла на 16,5 %, що становить 459,0 на 100 тис. дорослого населення (2008 р. – 394,0).

Смертність від хвороб органів дихання у 2009 р. склала 45,9 на 100 тис. дорослого населення [16]. При цьому хронічні обструктивні захворювання легень посідають третє, а пневмонії – четверте місце серед усіх причин смертності у світі (після серцево-судинних захворювань та онкологічної патології) [12, 21].

Особливе занепокоєння викликає і поширення ще одного небезпечного інфекційного захворювання, що перш за все вражає дихальну систему, – туберкульоз легень, епідемію якого за критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я в Україні оголошено з 1995 року. За цей час рівень захворюваності на туберкульоз збільшився майже удвічі, досягнувши піку в 2005 році (84,1 на 100 тис. населення). У 2010 році показник захворюваності на туберкульоз дещо знизився, але залишається високим, складаючи за I півріччя 35,0 на 100 тис. населення [4]. Показник смертності за цей же відрізок часу склав 18,1 на 100 тис. населення [23]. Загалом, кількість померлих внаслідок туберкульозу в Україні складає 80-90% від числа померлих внаслідок усіх інфекційних і паразитарних хвороб узятих разом [30]. При цьому за останнє десятиріччя значно змінилися клінічні прояви туберкульозу, відмічається обтяжений його перебіг та поява гостро прогресуючих форм [10, 28, 29, 32, 33].

Серед причин, які сприяють зростанню захворюваності населення України на патологію дихальної системи вітчизняні автори зазначають дію екзогенних факторів, які дестабілізують гомеостаз людини (загазованість, запиленість повітря), різке погіршення соціально-економічного стану в Україні, висока психоемоційна напруга у суспільстві, тривалий



систематичний вплив малих доз радіації тощо [29, 31]. Вплив цих факторів часто поєднується і може призвести до формування низки патологічних синдромів. Це цілком узгоджується з концепцією патогенезу захворювань за теорією адаптації, яка набула значного поширення наприкінці минулого століття. Згідно з нею здоров'я розглядається як прояв оптимальної адаптації організму з підтримкою його гомеостазу до умов оточуючого середовища, що змінюються. Провідну роль у цьому процесі відводять регуляторним системам організму, які динамічно взаємодіють між собою, – нервовій, ендокринній та імунній [1, 7, 13]. При цьому патологічні процеси, що виникають в організмі в цілому та органах дихання зокрема, є наслідком нездатності адаптаційних механізмів протидіяти несприятливим факторам середовища [5, 6, 17]. На вплив цих факторів організм може реагувати формуванням сприятливих (спокійна та підвищена активація) або несприятливих адаптаційних реакцій (стрес, переактивація, неповноцінна адаптація). Існування окремого типу загальної неспецифічної адаптаційної реакції – реакції неповноцінної адаптації, яка є фоном для будь-якої патології та має власні особливості змін у нервовій, ендокринній, імунній системі, параметрах гомеостазу та запалення, було обґрунтовано у наукових працях останнього часу [18, 19, 25].

Вивчення стресу, як реакції живого організму на будь-які зміни в навколишньому середовищі показало, що він є глобальним механізмом мобілізації внутрішніх резервів для подолання різних перешкод, що виникають протягом життя. Залежно від того, яких результатів досягла людина при подоланні перешкод, стрес може бути продуктивним і деструктивним. Сам по собі стрес не є хворобою, але може призвести до її виникнення [3]. Для людини найчастішим стресором є емоційні подразники [22]. Вчення про тісний зв'язок самопочуття з психічним станом індивіда, про соматичний резонанс психічних процесів у вигляді порушень функцій внутрішніх органів, проходить через усю історію медицини. Кожне психічне збудження віддзеркалюється у тілесних відчуттях як у нормі, так і при патології. При цьому визначальну роль, на думку вчених, відіграє вегетативна нервова система як посередник між центральною нервовою системою і внутрішніми органами, що регулює усі життєві процеси в організмі. Особлива вразливість вегетативної нервової системи може призводити до виникнення вісцеро-вегетативних реакцій навіть у відповідь на слабкі емоційні подразнення. У структурі транзиторних або тривалих емоційних розладів вісцеро-вегетативна симптоматика є обов'язковим, а іноді основним компонентом клінічної картини. Емоційні розлади стають загальною реакцією організму, до якої залучається уся вегетативно-ендокринна система та глибинні основи життєвих процесів. Емоційні перенавантаження супроводжуються значним викидом катехоламінів. Посилене функціонування нейроендокринної системи викликає прогресуючу дезінтеграцію фізіологічних механізмів, що лежать у основі координованої пристосувальної діяльності організму. Крайні ступені дезінтеграції нейрофізіологічних процесів призводять до загрози психосоматичних уражень і навіть смерті організму. Дихальний компонент, поряд із серцево-судинним, є важливою складовою пристосувальних

реакцій, які потребують стрімкого підвищення окисного потенціалу організму при гострих стресах [26]. Проте порівняно мало наукових робіт присвячено вивченню зв'язку між впливом стресу на організм і виникненням захворювань дихальної системи. Частіше літературні джерела вказують, що стресорні впливи зовнішнього середовища можуть призводити або обтяжувати перебіг виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету, психічних і шкірних захворювань, бластоматозного росту [8, 9].

Серед робіт, що висвітлюють зв'язок стресу із захворюваннями органів дихання, частіше зустрічаються присвячені адаптаційним процесам у хворих на бронхо-легеневу патологію. Так, проводилося вивчення взаємозв'язку між типом адаптаційних реакцій і перебігом негоспітальної пневмонії у 116-ти хворих на тлі різного рівня холестерину крові. Було виявлено, стрес-реакція частіше супроводжувала тяжкий перебіг пневмонії, особливо на тлі гіпохолестеринемії, що підтверджувалося істотним негативним кореляційним зв'язком адаптаційного індексу та тяжким перебігом. Це вказувало на те, що гіпохолестеринемія і стрес-реакція є предикторами несприятливого перебігу пневмонії [25]. Вивчення типу загальної неспецифічної адаптаційної реакції та стану механізмів адаптації у пацієнтів, котрі страждають на БА, хронічний обструктивний бронхіт, ексудативний плеврит, довело, що ці захворювання органів дихання у гострому періоді частіше виникають на фоні стрес-реакції та реакції орієнтування. Лише в кожного десятого хворого на бронхо-легеневу патологію спостерігається фізіологічний тип адаптації із задовільним станом її механізмів. При цьому з формуванням патофізіологічного типу адаптації, погіршуються показники функції зовнішнього дихання [17]. На підставі оцінки стану компонентів стрес-реалізаційної та стрес-лімітувальної систем показано можливість їхньої участі у патогенезі БА. При вивченні динаміки показників основних гормонів стрес-системи (адренкортикотропного гормону, кортизолу, мелатоніну) у фазі загострення та ремісії захворювання за умов застосування корекції, було виявлено дисбаланс різного характеру та ступеню прояву в порівнянні зі здоровими дітьми за показниками гормонального, психологічного статусу, стану вегетативної нервової системи у дітей хворих на БА на різних етапах захворювання. З'ясовано, що порушення стрес-реактивності призводять до неспроможності внутрішнього механізму щодо обмеження стрес-реакції у системі гіпофіз-надниркові залози, а також до змін загального рівня та добового профілю секреції мелатоніну, що свідчить про зниження функціональних можливостей стрес-лімітувальної системи [24].

Іншим дослідженням було експериментально вивчено вплив психоемоційного стану на метастазування карциноми легені Льюїса у мишей лінії C57BL/6J. Для експериментального одержання мишей-самців з повторним досвідом перемог і поразок у щоденних агресивних взаємодіях було використано модель сенсорного контакту протягом 20-ти діб. Клітини пухлин вводилися у хвостову вену тварини. Підрахування кількості метастазів у легені через 16 днів після перещеплення пухлини показало, що мета-

стазування в легені відбувається по-різному у тварин з різним психоемоційним станом: у мишей з досвідом перемог обох ліній кількість метастазів у легенях була значно меншою, ніж у тварин з досвідом психоемоційних поразок [39].

Також експериментально вивчалися патогенетичні механізми стресорних ушкоджень легень на білих щурах-самцях лінії Вістар і сірих мишах лінії СБУ. Гострий емоційно-больовий стрес у щурів відтворювали за методом O.Desiderato et al., а у мишей – шляхом підвищування атравматичним затискачем за шийну складку протягом 1 години. Встановлено, що реакція легень на гострі стресорні подразнення проявляється у змінах ліпідного складу біологічних мембран, активації процесів перекисного окиснення ліпідів, деполімеризації сполучнотканинних структур, дисбалансі у системі протеоліз – інгібітори протеолізу, підвищенні проникності альвеоло-капілярної мембрани та гальмуванні механізмів антимікробного захисту легень [11, 34]. Унаслідок порушення стану рівноваги локального протеолізу під дією окисного стресу відбувається модифікація білків на рівні альвеоло-бронхіального простору, що може стати основою розвитку синдрому гострого ураження легень [38].

Експериментальним шляхом також було доведено, що тяжкий іммобілізаційний стрес у щурів (фіксація протягом 6 годин на спині) призводить до порушення кисневого гомеостазу та транспорту кисню до тканин внаслідок розвитку синдрому "стресорної легень". При цьому в легенях ушкоджується сурфактант, внаслідок збільшення виділення у кров і альвеоли перекисних сполук із розвитком метаболічного ацидозу [14, 15]. Порушення сурфактантної системи легень викликає зниження стабільності альвеол, зміну перерозподілу повітряних потоків між ними, погіршення транспорту кисню через аеро-гематичний бар'єр у мікроциркуляторне русло, що розглядається як один із значущих механізмів вентиляційних порушень. Легеневий сурфактант у клінічній практиці має велике значення, оскільки він знижує поверхневий натяг альвеол, перешкоджає їхньому спаданню, захищає стінки від висихання і запобігає випоту рідини, є непереможним бар'єром для багатьох шкідливих речовин, сприяє розчиненню кисню при дифузії в капіляри і поліпшенню кровообігу [36, 37].

Стресори та шокогенні фактори при дії на здорову легеневу тканину викликають зміни, які лежать у основі дихальної недостатності: порушення мікроциркуляції, зміну ендотелію капілярів, складж, лейкостаз, склеювання деформованих еритроцитів, мегакаріюцитоз [2]. У відповідь на стрес адвентиційні клітини капілярів можуть активуватися, диференціюватися у фібробласти з наступною зміною функції та структури судинної стінки [40]. У легенях виникають осередкові крововиливи, запальна інфільтрація, місцеві набряки [27]. На ультраструктурному рівні відмічається порушення аеро-гематичного бар'єру, значний вихід рідкої частини крові і еритроцитів у просвіт альвеол, розвиток набряково-геморагічного синдрому. Вогнищеві крововиливи, запальна інфільтрація, локальні набряки, які виникають під дією стресу подібні до тих, що спостерігаються при шоківних станах. У альвеолярному епітелії відмічаються ділянки тотального набряку пневмоцитів І типу з вітрилоподібними виступами, як наслідок наводнення легеневої тканини, місцями –

повна деструкція альвеолярного епітелію. В інтерстицію спостерігаються ділянки потовщення через підвищене накопичення рідини, а в ендотелії легеневої капілярів – ділянки локального підендотеліального набряку у вигляді пухирів та відшарування ендотелію. Значно потовщується аеро-гематичний бар'єр за рахунок ендотелію легеневої капілярів, інтерстицію, альвеолярного епітелію. Загальна кількість сурфактанту знижується [20].

Подібні зміни можуть стати причиною порушення функції зовнішнього дихання, сприяти виникненню чи загостренню хвороб органів дихання. Так було доведено, що порушення у системі сурфактанту легень на фоні хронічної алкогольної інтоксикації сприяє розвитку гострої бактеріальної пневмонії. Експериментально встановлено, що хронічна алкогольна інтоксикація у безпородних білих щурів призводить до порушення поверхнево-активних властивостей ендогенного сурфактанту легень, а це дозволяє розглядати порушення в системі сурфактанту легень як одну з основних патогенетичних ланок у розвитку пневмонії. При цьому застосування з метою корекції порушень у системі сурфактанту легень заміщувальної сурфактантної терапії в сполученні з антибактеріальним лікуванням пневмонії призводить до більш повного та швидкого зменшення запальних змін у легені, відновлення ультраструктури ушкоджених компонентів аеро-гематичного бар'єру та стабілізації поверхнево-активних властивостей сурфактанту легень [35].

Ефективність газообміну залежить від функціонального стану бронхіальної системи, альвеолярного епітелію, метаболізму сурфактанту та структури міжальвеолярних перегородок. Проте на сьогодні ґрунтовно досліджені лише порушення структури і функції бронхів при різних видах патологічних процесів дихальної системи, менш вивчені зміни в сурфактантній системі та альвеолярному епітелії та мало досліджені структурно-функціональні зміни строми легень, її волокнистого складу. Хоча загальноновизнаним на сьогодні став термін «стресорна легень», глибина морфо-функціональних змін у легенях при стресі вивчена недостатньо; крім того, комплексне вивчення впливу стресу на дихальну систему має велике значення й у розумінні процесів адаптації організму [27].

Отже, актуальність цих питань очевидна, їхнє дослідження допоможе у пошукові шляхів профілактики виникнення та розвитку захворювань органів дихання і підвищенні ефективності лікування цієї патології.

### Література

1. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей органов и риск развития заболеваний / Р.М.Баевский, А.П.Берсенева. – М. : Медицина, 1997. – 236 с.
2. Бойкова С.П. Морфологические и ультраструктурные изменения в лёгких под воздействием некоторых шокогенных факторов / С.П.Бойкова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1984. – № 4. – С. 473-477.
3. Геник С.М. Стресові розлади і їхні наслідки / С.М.Геник // Галиц. лікар. вісн. – 2005. – Т.12, № 3. – С. 116-118.
4. Захворюваність населення України на активний туберкульоз за перше півріччя 2010 року в порівнянні з аналогічним періодом 2009 року [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [www.moz.gov.ua/ua/portal/mtop\\_tuberculosis/](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtop_tuberculosis/).
5. Майкова Т.В. Стан адаптаційних реакцій організму та їх роль в патогенезі поєднаної патології органів гастроудоденальної зони і панкреатобілярної ланки травної системи : автореф.

- дис... д-ра мед. наук : 14.01.02 / Т.В. Майкова. – Харків, 2005. – 44 с.
6. Майкова Т.В. Стрес як чинник розвитку поєднаної патології органів травлення / Т.В.Майкова // Сучас. гастроентерологія. – 2004. – № 4. – С. 49-52.
  7. Малов Ю.С. Адаптація и здоровье / Ю.С.Малов // Клин.мед. – 2001. – Т.79, № 12. – С. 61-63.
  8. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. – М. : Наука. – 1981. – 276 с.
  9. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г.Пшеникова. – М. : Медицина, 1988. – 256 с.
  10. Мельник В.М. Патоморфоз туберкульозу легень за клінічним перебігом, рентгенологічними та бактеріологічними змінами в умовах епідемії / В.М.Мельник, О.І.Новожилова, В.Г.Матусевич [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2007. – № 2. – С.49-52.
  11. Нетохейло Л.Г. Механізми розвитку і роль змін метаболічних процесів в легенях при гострому стресі : автореф. дис... канд. мед. наук : спец. 14.03.04 / Л.Г. Нетохейло. – Одеса, 2000. – 17 с.
  12. Осадчук М.А. Пульмонология: учебное пособие / М.А.Осадчук, С.Ф.Усик, Е.А. Исламова [и др.]. – М., 2010. – 288 с.
  13. Павлов С.Е. Адаптация / С.Е.Павлов. – М. : Паруса, 2000. – 282 с.
  14. Подгаєцька О.Є. Загальні та місцеві особливості кисневого метаболізму при тяжкому іммобілізаційному стресі та їх роль в патогенезі пародонтиту / О.Є.Подгаєцька, В.І.Портніченко, В.І.Носар [та ін.] // Мед.реабілітація, курортотерапія, фізіотерапія. – 2008. – № 1. – С. 31-34.
  15. Подгаєцька О.Є. Механізми пошкодження тканин пародонта при гострому стресі та їх корекція за допомогою інтервальних гіпоксичних тренувань : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04 / О.Є. Подгаєцька. – О., 2010. – 19 с.
  16. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008-2009 рр. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulmukr2009.pdf>.
  17. Радченко О.М. Адаптаційні процеси у хворих на бронхолегеневу патологію / О.М. Радченко // Буков. мед. вісн. – 2003. – Т.7, № 1. – С. 158-162.
  18. Радченко О.М. Адаптаційні реакції, їх значення у клініці внутрішніх хвороб : автореф. дис... д-ра мед. наук : спец. 14.01.02 / О.М. Радченко. – К., 2004. – 36 с.
  19. Радченко О.М. Стан ендокринної системи при різних типах загальних неспецифічних адаптаційних реакцій / О.М. Радченко // Буков. мед. вісн. – 2003. – Т. 7, № 3. – С. 65-69.
  20. Розова Е.В. Электронно-микроскопическая характеристика стрессорного лёгкого / Е.В.Розова, М.М.Середенко, Ф.З.Меерсон // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1989. – № 12. – С. 735-738.
  21. Ройберг Г.Е. Внутренние болезни. Система органов дыхания / Г.Е.Ройберг, А.В.Струтынский. – М., 2005. – 468 с.
  22. Селье Г. Стресс без дистресса / Селье Г. – М. : Медицина, 1974. – 52 с.
  23. Смертність від туберкульозу за перше півріччя 2010 року в порівнянні з аналогічним періодом 2009 року (за даними Держкомстату України) [Електронний ресурс] – Режим доступу: [www.moz.gov.ua/ua/portal/mtop\\_tuberculosis/](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtop_tuberculosis/).
  24. Соболева О.М. Стан стрес-реалізуючої і стрес-лімітуючої систем у дітей з бронхіальною астмою і способи корекції порушень в цих системах на різних етапах реабілітації : автореф. дис... канд. мед. наук : спец. 14.01.10 / О.М.Соболева. – Сімферополь., 2005. – 21 с.
  25. Сорокопуд О.О. Взаємозв'язки між типом адаптаційної реакції та перебігом негоспітальної пневмонії у хворих із різними рівнями холестерину крові / О.О.Сорокопуд, О.М.Радченко // Буков. мед. вісн. – 2006. – Т.10, № 3. – С. 83-85.
  26. Тополянский В.Д. Психосоматические расстройства / В.Д.Тополянский, М.В.Струковская – М. : Медицина, 1986. – 384 с.
  27. Украинская Л.А. Стресс-индуцированная альтерация легких и ее коррекция медиаторами и метаболитами стресс-лимитирующих систем : автореф. дис... канд. биол. наук : спец. 14.00.16, 03.00.25 / Л.А.Украинская. – Иркутск, 2002. – 17 с.
  28. Феценко Ю.І. Стан і проблеми протитуберкульозної допомоги населенню України та шляхи її поліпшення / Ю.І.Феценко, В.М.Мельник // Укр. пульмонолог. журн. – 2004. – № 2. – С. 6-11.
  29. Феценко Ю.І. Стратегія профілактики, діагностики і лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Ю.І.Феценко, В.М.Петренко, С.О.Черенько [та ін.] // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2003. – № 2. – С. 12-15.
  30. Феценко Ю.І. 24 Березня 2008 р. – всесвітній день боротьби із захворюванням на туберкульоз / Ю.І.Феценко, В.М.Мельник, В.Г.Матусевич [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал – 2008. – № 1 – С. 75-80.
  31. Феценко Ю.І. Негоспітальна пневмонія у дорослих (етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія) / Ю.І.Феценко, О.Я.Дзюблик, О.О.Мухін // Укр. пульмон. журн. – 2003. – № 2. – С. 18-31.
  32. Феценко Ю.І. Сучасна стратегія боротьби з туберкульозом в Україні / Ю.І.Феценко, В.М.Мельник. – К., 2007. – 664 с.
  33. Феценко Ю.І. Фтизіоепідеміологія. / Ю.І.Феценко, В.М.Мельник – К. : Здоров'я, 2004. – 624 с.
  34. Фомочкіна І.І. Метаболічні механізми розвитку іммобілізаційного стресу та їх корекція : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.03.04 / І.І.Фомочкіна. – Донецьк, 2007. – 20 с.
  35. Шаланін В.В. Морфологічна оцінка ефективності замішуваної сурфактантної терапії пневмонії на фоні хронічної алкольної інтоксикації в експерименті : автореф. дис... канд. мед. наук : спец. 14.03.02 / В.В.Шаланін. – Сімферополь, 2002. – 19 с.
  36. Щербаків К.С. Зміни легеневого сурфактанту у хворих на хронічний гломерулонефрит / К.С. Щербаків // Актуальні проблеми нефрології : Збірник наукових праць. – К., 2001. – № 5. – С. 149-152.
  37. Щербаків К.С. Порушення легеневого сурфактанту у хворих на хронічний гломерулонефрит та їх корекція : автореф. дис... канд. мед. наук : спец. 14.01.02 / К.С.Щербаків. – Луганськ, 2001. – 20 с.
  38. Ященко Ю.Б. Окисний стрес та порушення регіонарного (легеневого) гомеостазу у новонароджених при критичних станах / Ю.Б.Ященко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 4. – С. 31-33.
  39. Kudryavtseva N.N. The influence of psychoemotional status on metastasis of Lewis lung carcinoma and hepatocarcinoma-29 in mice of C57BL/6J and CBA/Lac strains / N.N.Kudryavtseva, M.V.Tenditnik, V.P.Nikolin [et al.] // Эксперим. онкология. – 2007. – Т.29, № 1. – С. 35-38.
  40. Stenmark K.R. Role of the adventitia in pulmonary vascular remodeling / K.R.Stenmark, N.Davie, M.Frid [et al.] // Physiology– 2006. – V. 21. – С. 134-145.

### Реферат

#### МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЁГКИХ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПОД ДЕЙСТВИЕМ СТРЕССА

Коптев М.Н., Подмогильный Ю.В.

Ключевые слова: лёгкие, стресс, крысы.

Наиболее распространённой патологией в структуре заболеваемости населения Украины являются болезни органов дыхания. Одним из факторов, способствующих возникновению и развитию этих заболеваний, являются стрессы. В медицинской литературе немало публикаций посвящено влиянию стресса на живой организм, однако среди них мало работ, которые непосредственно рассматривают влияние стрессорных факторов на строение лёгких. В статье проведен обзор литературы, посвящённой влиянию стресса как на дыхательную систему в целом, так и на морфологию лёгких в частности. Рассмотрены морфо-функциональные изменения структурных элементов лёгких крыс под воздействием иммобилизационного стресса.

### Summary

#### MORPHOFUNCTIONAL STRESS-INDUCED CHANGES IN LUNGS

Koptev M.M., Pidmogilny Yu.V.

Keywords: lungs, stress, rats.

Respiratory diseases are known as the most widespread pathology among the population in Ukraine. Stress seems to be the key factor contributing to the development of the diseases. The latest medical literature pays much attention to the effect of the stress on the living organisms, however little is known about the effects of stress factors on the lungs, their structure and functioning. This paper presents the analysis of literature devoted to the stress-induced effects on respiratory system in general as well as on the lung morphology in particular. The paper also highlights the morphological and functional changes of rats' lungs structural elements under the immobilization stress.

УДК 616.33-002-085.243

Кострикова Ю.А., Гуцаленко О.А., Пустовойт А.Л., Ярмола Т.И.

#### ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

*В статье приводятся данные периодической литературы по проблеме длительного (более 1 года) применения ингибиторов протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний. Даются объяснения возможных механизмов, лежащих в основе нежелательных эффектов, связанных с изменениями физиологических процессов в результате ятрогенного вмешательства.*

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, гипохлоргидрия, переломы, дефицит железа, гипергастринемия.

*Работа является собственной инициативой авторов.*

«Что проку от знаний тому, кто, изучив все науки и проникнув в их суть, не извлечет из них пользы?» – гласит древняя индийская мудрость. Необходимость дополнительной информации заставляет нас, практических врачей, посещать научные семинары, симпозиумы, конференции, выписывать новую медицинскую периодическую литературу. Ни для кого не секрет, что в последнее время практическая медицина все более приобретает обывательский оттенок. Как ни грустно об этом писать, но слыша только хорошее о лекарственном препарате очень сложно составить личное объективное мнение, особенно если не можешь оценить отсроченные результаты лечения. В любой дискуссии всегда должны оговариваться все положительные и отрицательные моменты, особенно, когда она касается здоровья и трудоспособности пациента.

Эндрю Четман в своей книге «Проблемные лекарства» пишет об опасности для жизни и здоровья пациента любого лекарственного средства в случае его неправильного назначения и использования вне зависимости от тщательности проведения контроля качества вещества. Другой вопрос заключается в том, что текущий порядок прохождения клинических испытаний лекарственных средств делает невозможным сбор наиболее полных данных об их безвредности до выхода препаратов на фармацевтический рынок. Чаще всего это связано с исключением пациентов, имеющих сопутствующую патологию, и набором для сравнения больных из ограниченных гендерных групп. Домаркетинговые клинические испытания описываются авторами, как «слишком немногочисленные, слишком простые, слишком узкие, слишком усредненные по возрасту и слишком короткие» [1]. Например беременность, детский и пожилой возраст, во многих случаях являются критериями исключения из групп исследования, хотя после начала продажи препарата эти категории населения могут испытывать на себе действие данного лекарственного средства [2]. Женщины составляют приблизительно 60 % насе-

ления планеты; возрастная категория детей до 15 лет – около 22%, люди пожилого возраста – около 9%, соответственно, более половины населения мира составляют категорию «частных случаев», которые требуют соблюдения осторожности в лечении, о которых знаний последствий использования терапевтических средств явно не достаточно [3].

Повсеместная зависимость работников здравоохранения в получении сведений о лекарственных препаратах от представителей фармацевтической промышленности очень сильна. Более всего пациенты и медицинский персонал нуждаются в полной непредвзятой сопоставимой информации о лекарствах, но это не всегда выгодно производителям. Вместо предоставления объективных данных для анализа часто акцентируются только положительные аспекты продуктов, а также их конкурентоспособность и упускаются данные о наличии долгосрочных побочных эффектов.

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) комментирует взаимоотношения фармацевт-врач-пациент как извечное столкновение интересов между мотивированными стремлениями деятельности предпринимателей – с одной стороны, и общественными, медицинскими и экономическими нуждами врачей и населения отдавать предпочтения и использовать лекарственные средства более целесообразным образом – с другой [4].

Повсеместное применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) рождает у работников здравоохранения всего мира растущую обеспокоенность, связанную с возможным наличием определенных рисков их применения, которым до настоящего времени уделялось мало внимания.

Последние два десятилетия в терапии и гастроэнтерологии можно справедливо назвать эрой ИПП. Постоянно расширяются показания и сфера применения этой группы препаратов. Вне сомнения это связано, в том числе и с теми огромными терапевтическими возможностями, которые открылись перед



медиками и напрямую зависят от использования ИПП. Но не следует забывать и об ответственности, которая ложится на плечи врача при назначении любого лечения.

Оговаривая применение ИПП, следует отметить, что их побочные эффекты, как правило, связаны с длительностью терапии более одного года или превышением необходимой дозировки. Кратковременные курсы относительно безопасны и по результатам все тех же домаркетинговых исследований в 1-5 % случаев включают головную боль, диарею, запор, тошноту, сыпь и другие симптомы [5].

Целью этой статьи является ознакомление врачей с литературными данными, и ведущими научными тенденциями, которые публикуются по проблеме применения ИПП в мировой литературе. Особенно их количество выросло за период 2009-2010 гг. Что примечательно, в основной своей массе эти исследования являются аналитическими а не сравнительными, авторы призывают поменять не лекарственное средство, а подход к его использованию.

Суммируя данные, можно очертить главенствующие направления дискуссий: роль длительного применения ИПП в развитии переломов костей, мальабсорбции железа, бактериальных контаминаций кишечника, гипергастринемии, аллергизации организма, развитию дисплазии и метаплазии слизистой оболочки желудка, феномена кислотного прорыва.

Существуют исследования, в которых показывается связь между длительным использованием ИПП и переломами бедра, запястий, предплечий, позвоночника. При этом риск развития осложнений увеличивается с увеличением дозы препарата и продолжительности воздействия [6; 7; 8; 9]. Но эта связь прослеживается не всеми исследователями. В двух опубликованных работах отсутствовала явная зависимость между применением ИПП и повышением риска перелома бедра без наличия хотя бы одного предрасполагающего фактора: существующего остеопороза или употребления стероидов. Авторы предполагают, что развитие этого осложнения может иметь место только в группах риска [10; 11].

Ранее, при объяснении феномена склонности к переломам после кислотоснижающей терапии, широко использовался термин «остеопорозные», но как позже было установлено, остеопороз не имеет никакого отношения к применению ИПП, а плотность костной ткани не уменьшается, так же как и не подтвердились данные о снижении всасывания кальция в результате лекарственно индуцированной гипохлоргидрии [12; 13]. Несмотря на все эти противоречивые данные, можно предположить, что у некоторой категории предрасположенных лиц могут развиваться переломы, связанные с длительным применением ИПП. Хотя механизмы, лежащие в их основе остаются неизученными, существует несколько гипотез, достойных внимания. Функцию остеолиза в единицах ремоделирования кости (основных структурных единицах) выполняют остеокласты, являющиеся по своей природе гигантскими многоядерными макрофагами костей. Для секреции коллагеназы и кислой фосфатазы, так необходимых при растворении кристаллов гидроксиапатита, с помощью протонной АТФ-азной помпы и карбоангидразы, местно создается зона  $\text{pH}=4$ . Сослованное функционирование остеобластов и ос-

теокластов обуславливает полное обновление костного кальция за 5-6 лет. Два исследования показали, что омепразол ингибирует резорбцию костной ткани *in vitro* и *in vivo*, а это приводит к увеличению плотности кости, и также, как утверждает Targownik с соавторами, увеличивает риск перелома путем блокады восстановления микротрещин и уменьшения прочности. Они отметили, что в редких случаях, заболевания, которые характеризуются врожденным отсутствием вакуольной протонной помпы остеокластов, также сопровождаются остеосклерозом и повторными переломами [8; 12; 13; 14]. Это свидетельствует о том, что ИПП способны оказывать системный блокирующий эффект на протонные помпы других (внежелудочных) локализаций.

Другим фактором может оказаться дефицит витамина В12, всасывание которого нарушается у некоторых пациентов, применяющих ИПП более 1 года. В последнее время установлено важное значение витамина В12 в процессах образования костей и функционирования остеобластов. Дефицит кобаламина также часто связывается с повышенным риском переломов [15].

Несмотря на то, что опасность развития переломов не требует отмены препарата, применение высоких доз ИПП или длительной терапии должно быть ограничено теми случаями, когда риск оправдан необходимостью.

Принимая во внимание эти работы, Управление по контролю продуктов и лекарственных средств (FDA) США в мае 2010 года выпустило предупреждение о возможности повышенного риска развития переломов костей бедра, кисти и позвоночника при длительном применении ИПП. Управление настаивает на использовании этих препаратов в рекомендуемых дозах только 14 дней для лечения рецидивов изжоги, курсами не более трех в течение одного года. Joise Korvick, заместитель директора по безопасности лекарственных средств подразделения FDA по гастроэнтерологическим препаратам, в своем заявлении отметил увеличение опасности возникновения переломов при приеме ИПП в течение года или дольше, а также при превышении рекомендованных дозировок, в связи с чем настоятельно рекомендовал врачам подбирать по мере возможности предельно малую дозу препаратов или более сокращенный курс терапии, максимально адекватные самочувствию и объективному состоянию больного, учитывая большое количество людей, принимающих ИПП. [16]. Такой была реакция государственной службы, призванной защищать интересы пациентов и практических врачей.

Необходимо отметить, что одной из основных функций соляной кислоты в желудке является защитная. Кислота стерилизует желудочное содержимое, предотвращая попадание в организм, прежде всего чувствительных к действию кислых значений  $\text{pH}$ , микроорганизмов. Длительное снижение кислотности, по результатам проанализированных источников, может быть связано с повышенным риском возникновения кишечной и системной бактериальной контаминации. После выступления сэра Артура Херста в британском правительстве в 1934 году, призывающем к тому, чтобы люди со сниженной кислотностью не направлялись в тропические страны, получили развитие многие работы о риске инфицирования, связанного с

гіпохлоргидрией в результате перенесенной болезни, операции или фармакологической индукции [17]

В недавнем обзоре Dial проанализировал последствия применения ИПП для состояния желудочной защиты. Как подтверждается систематическим анализом и обзором Dial, существует установленная связь между антисекреторной терапией и риском развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи а также с сальмонеллезом, шигеллезом и другими кишечными инфекциями [18; 19]. В попытках понять последствия применения ИПП внимание исследователей часто акцентируется на pH-зависимом превращении кислотоустойчивых спор в вегетативную форму микроорганизма с последующим патологическим действием.

О первостепенном значении железа в энергетическом обмене бесспорно свидетельствует тот факт, что приблизительно половина ферментов и кофакторов цикла трикарбоновых кислот (Кребса) являются железосодержащими или требуют его присутствия. Известно, что запасы железа у мужчин значительно превышают таковые у женщин. Превышение составляет 100, а по некоторым данным, даже 200 %. В связи с половыми отличиями необходимо отметить, что 10 % женщин теряют 80 мл крови за цикл, что эквивалентно 30 мг железа. Поскольку абсорбция 1 мг требует присутствия 10-20 мг этого металла в пище, баланс обмена становится очень шатким. При этом нужно учесть, что всасывается только 5-10 % пищевого железа (1-1,5 мг). Соляная кислота желудка и витамин С способствуют переходу пищевого железа во всасываемую, некомплексную форму иона  $Fe^{+2}$ . Ускорение транспорта химуса, гиповитаминоз С, гипохлоргидрия и ахилия – повышают риск железodefицита. Дефициту железа присущи также негематологические сидеропенические симптомы, в том числе и изменения слизистых оболочек пищевода, желудка. Механизмы, лежащие в основе этих проявлений, связаны с недостатком железозависимых ферментов, коими являются и оксидазы, принимающие непосредственное участие в формировании поперечных связей в коллагенах. Железо – компонент ферментов системы дыхательной цепи (цитохромов), поэтому его недостаток отрицательно сказывается на состоянии и функционировании чрезвычайно чувствительной к гипоксии эпителиальной ткани. В результате может развиваться глоссит, эзофагит, гастрит. Очень важно понимание нарушений образования коллагена, которое способствует отслойке пораженного эпителия от базальных мембран в глотке, гортани и пищеводе. Снижение активности многих ферропротеинов, уменьшает секрецию соляной кислоты париетальными клетками. Эти нарушения прогрессируют иногда вплоть до ахилии. В половине случаев обнаруживается атрофический гастрит. Это приводит к порочному кругу, так как падение кислотности уменьшает всасывание железа путем нарушения синтеза трансферрина – основного транспортного белка.

В обзорах также часто уделяется внимание возможности развития индуцированного дефицита витамина С. Известно, что аскорбиновая кислота способствует переводу железа в двухвалентное состояние. Поскольку она является нестойкой, ее неполное разрушение происходит уже в желудке, что особенно выражено при ахилии. Известно что физиологически,

для всасывания кислого, необходимо присутствие кислых значений pH, а щелочного – щелочных. Поэтому для усвоения и нормального функционирования аскорбиновой кислоты важна соответствующая кислотность. В условиях слабощелочной (а также нейтральной) среды наблюдается гидролиз лактонового кольца витамина С, в результате чего аскорбиновая кислота становится дикетогулоновой, не обладающей свойствами витамина. Учитывая что ИПП изменяют pH просвета желудка, а витамин С неустойчив при слабокислых значениях pH, он утрачивает способность окисления железа и поддержания его в водорастворимой форме. Таким образом, условия всасывания железа могут становиться субоптимальными. К сожалению, нет достоверных исследований, посвященных изучению роли ИПП в развитии железodefицитных состояний, как нет и данных об эффективности применения пероральных препаратов железа для коррекции дефицита во время длительной антисекреторной терапии. Этот вопрос нуждается в тщательной разработке [20].

В составе органических веществ желудочного сока находятся протеолитические ферменты, основную роль среди которых играют пепсины. Для формирования пепсинов из пепсиногенов необходимо прямое влияние соляной кислоты. Оптимальные значения активности протеаз находятся при pH 1,5–2,0. Гастрексин гидролизует белковые комплексы при pH равном 3,2–3,5. Первые этапы переваривания белков начинаются в условиях полного пищеварения и заключаются в гидролизе связей между аминокислотами при участии пепсина и гастрексина желудочного сока [21]. При гипоацидных состояниях гастральная фаза переваривания белка существенно тормозится, хотя и не прекращается. Но при этом происходит существенное изменение скорости протеолиза, что проявляется отсрочиванием появления ряда важнейших аминокислот (в частности триптофана и тирозина) в свободном виде. Замедление поступления триптофана снижает скорость синтеза белка в гепатоцитах, а это ухудшает условия усвоения других аминокислот [22].

Длительное лечение ИПП приводит к снижению секреции соляной кислоты, снижению освобождения соматостатина D-клетками, что в итоге проявляется повышением продукции гастрина G-клетками и гипергастринемией. В результате увеличивается масса париетальных клеток, происходит дилатация протоков желез и стимуляция энтерохромаффинных клеток с высвобождением хромогранина и гистамина. Хромогранин А принадлежит к кислым секреторным гликопротеинам, объединенным в семейство гранинов (хромогранинов), которые экспрессируются в эндокринных, нейроэндокринных и нервных клетках. Хромогранин А является маркером опухолей нейроэндокринного происхождения. Его уровень наиболее высок при гастро-энтеро-панкреатических опухолях. Клеточная гиперплазия может приводить к закупорке устья и кистозной дилатации тела желез. Гиперпластические кистозные и полипозные изменения обнаруживаются у 10 % пациентов, принимавших терапию ИПП на протяжении 12 и более месяцев. Это доброкачественная гиперплазия, которая регрессирует с прекращением лечения. Однако, у пациентов с семейным полипозом, дисплазия может прогрессиро-

вать в метаплазию и маскировать развитие аденокарциномы [12].

Феномен отсроченной гиперсекреции, как оборотная сторона подавления кислотопродукции, уже много лет признаваемое основными исследователями, но игнорируемое врачами [23; 24]. Устойчивая гипергастринемия при длительном применении ИПП приводит к повышению желудочной кислотопродукции, проявляющейся после отмены препаратов. Исследование здоровых добровольцев, в течение 8 недель употреблявших эзомепразол в дозировке 40 мг в день, показало развитие симптомов гиперсекреции соляной кислоты более чем в 40 % случаев после отмены лекарственного средства у ранее бессимптомных испытуемых. В зависимости от дозы и длительности применения ИПП восстановление базальных уровней секреции может занимать от 2 до 3 месяцев. [23]

Некоторые эксперименты демонстрируют увеличение активности пищевых аллергенов в результате ИПП-индуцированного снижения кислотопродукции [24]. Другие исследования показывают повышение проницаемости слизистой оболочки для малых молекул, играющих роль аллергенов. У взрослых пациентов, принимавших ИПП в течение 3-х месяцев, отмечается повышение уровня IgE, что может быть проявлением реакции алергизации. Существует предположение, что длительная терапия ИПП может играть ключевую роль в развитии эозинофильного эзофагита, так как частота его возникновения значительно выросла с увеличением частоты использования ИПП [25, 26].

Как видно, вопросы существуют и пока нельзя однозначно на них ответить. Эта проблема требует тщательного изучения и доработки. Но также и невозможно отмахиваться от этих работ и результатов как от маловероятных и «мифических», так как никто, кроме практикующих врачей, не несет юридической ответственности за здоровье пациентов.

### Литература

1. Scott H.D. Physician reporting of adverse drug reactions: results of the Rhode Island Adverse Drug Reaction Reporting Project / H.D.Scott, A. Thacher-Renshaw // Journal of the American Medical Association. - 1990. - V. 263, № 13. - P.1785-1788.
2. Garotta F. Safety profile of ceftiozime: an Italian experience on 14,007 patients / F. Garotta, A.Messa // Journal of Chemotherapy. - 1991. - V. 3, №2. - P. 36-38.
3. Четли Эндрю. Проблемные лекарства / Э.Четли. - Латвия : «Ландмарк», 1998. - 361 с.
4. WHO, Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control, EUR/ICP/DSE 173, Copenhagen. WHO. 1993
5. Denis M. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions / M.Denis, McCarthy // Curr. Opin. Gastroenterol. - 2010. - V.26, №6. - P.:624-631.
6. Yang Y.X. Long-term proton pump inhibitor therapy and the risk of hip fracture/ Y.X.Yang, J.D.Lewis, S.Epstein [et al.] // JAMA. - 2006. - V.296. - P.2947-2953.
7. Vestergaard P. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of

- fracture / P.Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde // Calcif Tissue Int - 2006. - V.79. - P.76-83.
8. Targownik L.E. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporotic fractures / L.E.Targownik, L.M. Lix, C.J. Metge [et al.] // CMAJ. - 2008. - V. 179. - P.319-326.
9. Gray S.L. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women / S.L.Gray, A.Z. LaCroix, J.Larso [et al.] //Arch Int Med. - 2010. - V.170. - P.765-771.
10. Kaye J.A. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors / J.A. Kaye, H.Jick // Pharmacotherapy. - 2008. - V.28. - P.951-959.
11. Corley D.A. Proton pump inhibitors and Histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients / D.A. Corley, A.Kubo, W. Zhao // Gastroenterology - 2010. - V. 139. P.93-101.
12. Thompson A.B.R. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors / A.B.R. Thompson, M.D. Sauve, N.Kassam // World J Gastroenterol. - 2010. - V.16. P.2323-2330.
13. Targownik L.E. Proton pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss / L.E. Targownik, L.M. Lix, S. Leung // Gastroenterology. - 2010. - V.138. - P.896-904.
14. Ali T. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors / T. Ali, D.N.Roberts, W.M.Tierney // Am J Med - 2009. - V.122. - P.896-903.
15. Merriman N.A. Hip fracture risk in patients with a diagnosis of Pernicious Anemia / N.A. Merriman, M.E. Putt, D.C. Metz // Gastroenterology. - 2010. - V.138. - P.1330-1337.
16. FDA : Possible Fracture Risk with High Dose, Long-term Use of Proton Pump Inhibitors Labeling changes will include new safety information [Электронный ресурс] - Режим доступа : <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncement/s/ucm213377.htm>.
17. Lamer A.J. Review article: infective complications of therapeutic gastric acid inhibition / A.J. Lamer, M.I.R. Hamilton // Aliment Pharmacol Ther. - 1994. - V.8. - P. 579-584.
18. Dial M.S. Proton pump inhibitor use and enteric infections / M.S. Dial // Am J Gastroenterol. - 2009. - V.104, №2. - P.10-16.
19. Leonard J. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression / J. Leonard, J.K. Marshall, P.Moayyedi // Am J Gastroenterol. - 2007. - V. 102. - P.2047-2056.
20. McColl K.E.L. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron / K.E.L.McColl // Am J Gastroenterol. - 2009. - V.104. - P.3-9.
21. Агаджанян Н.А. Основы физиологии человека : Учебник для студентов вузов, обучающихся по медицинским и биологическим специальностям / В.И.Торшин, В.М. Власова. - М. : РУДН, 2001. - 246 с.
22. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. - СПб., 2001. - 60 с.
23. Waldum H.L. Rebound hypersecretion of acid from a physiological, pathophysiological and clinical point of view / H.L. Waldum, G. Qvigstad, R. Fossmark [et al.] //Scand J Gastroenterol. - 2010. - V.45. - P.389-394.
24. Reimer C. Proton-pump inhibitor therapy induces acid related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy / C. Reimer, B. Sondergard, L. Hilsted //Gastroenterology. - 2009. - V.137. P.80-87.
25. Murray L.J. Transmucosal gastric leak induced by proton pump inhibitors / L.J. Murray, M. Gabello, D.S. Rudolph // Dig Dis Sci. - 2009. - V. 54. P.1408-1417.
26. Merwat S.N. Might the use of acid-suppressive medications predispose to the development of eosinophilic esophagitis?/ S.N. Merwat, S.J. Spechler // Am J Gastroenterol. - 2009. - V.104. - P.1897-1902.

### Реферат

**МОЖЛИВІ НАСЛІДКИ ТРИВАЛОГО ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ**

Кострікова Ю.А., Гуцаленко О.О., Пустовойт Г.Л., Ярмола Т.І.

Ключові слова: інгібітори протонної помпи, гіпохлоргідрія, переломи, дефіцит заліза, гіпергастринемія.

В статті наводяться дані періодичної літератури з проблеми тривалого (більш ніж 1 рік) використання інгібіторів протонної помпи з метою лікування кислотозалежних захворювань. Даються пояснення можливих механізмів, що лежать в основі небажаних ефектів, пов'язаних зі змінами фізіологічних процесів в результаті ятрогенного впливу.

### Summary

#### POSSIBLE EFFECTS CAUSED BY PROLONGED APPLICATION OF PROLOPROTON PUMP INHIBITORS

Kostrikova Yu.A., Gutsalenko O.A Pustovoit A.L, Yarmola T.I.

Key words: proton pump inhibitors, hypochlorhydria, fractures, iron deficiency, hypergastrinemia.

The article provides data of periodical literature on long-term (over 1 year) using of proton pump inhibitors for the treatment of acid disorders. We try to explain possible mechanisms underlying the adverse effects associated with changes in physiological processes as a result of iatrogenic intervention.

УДК 616.831-005.1-036

Савосько С.І., Чайковський Ю.Б., Макаренко О.М.

#### КЛЮЧОВІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

КНУ ім. Тараса Шевченка, біологічний університет, кафедра цитології, гістології та біології розвитку.

КМУ ім. О.О. Богомольця, кафедра гістології та ембріології.

КНУ ім. Тараса Шевченка, біологічний університет, кафедра загальної імунології та мікробіології.

*Інсульт є одною із головних причин смертності населення в багатьох країнах. Геморагічний інсульт зустрічається в 10-20% випадків, проте смертність при ньому вища, ніж при ішемічному. На розвиток геморагічного інсульту впливають різні чинники. Вивчення патогенезу інсульту, особливо повторного, важливо для проведення ефективного лікування пацієнтів із даною церебральною патологією.*

Ключові слова: геморагічний інсульт, летальність, патогенез.

Інсульт є однією із головних причин смертності населення європейських країн. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) інсульт посідає третє місце (в деяких країнах друге), поступаючись лише кардіоваскулярним та онкологічним захворюванням. Кількість ішемічних інсультів за останні 10 років в Україні зросла в 1,5 рази [1]. Велика кількість пацієнтів, які вижили, залишаються інвалідами, а у 25-30% таких хворих спостерігаються тяжкі наслідки у вигляді неврологічного дефіциту, інвалідизації із стійкою втратою працездатності [2,3].

Летальність серед хворих, які перенесли ішемічний інсульт (ІІ) впродовж першого місяця захворювання, складає 20-40%. Повторний інсульт в перший рік розвивається лише у 2% пацієнтів, але протягом 5 років зростає до 25-30%. Понад 60% таких хворих залишаються інвалідами.

У випадку геморагічного інсульту (ГІ) зазначені порушення і наслідки більш драматичні. Первинні внутрішньомозкові крововиливи зустрічаються у 10-12% пацієнтів (в Кореї у 31,4%, Саудівській Аравії - 21,4%), проте смертність хворих значно вища. Так, в перший місяць розвитку захворювання кількість летальних випадків досягає 40-80% (з них 50% в перші дві доби). [4]. Повторний інсульт розвивається у 20% хворих в першому ж півріччі після розвитку захворювання. Ще 20% хворих, які перенесли ГІ, за станом здоров'я потребують постійного догляду і не здатні до підтримання самостійного життя. Виходячи з цих даних, можна зробити висновок, що вірогідність тяжкого перебігу захворювання при ГІ більша, про що свідчать значно вищі показники смертності та інвалідизації хворих.

На особливості перебігу та результат ГІ впливає величина крововиливу, локалізація вогнища та ступінь набряку нервової тканини [5]. При цьому спостерігаються виражені структурні пошкодження мозку.

В патогенезі геморагічного інсульту виділяють

ряд провідних чинників: гіпертонічну хворобу, порушення структури та цілісності судинної стінки, травмування головного мозку, генетичні чинники, інші. Для перебігу ГІ важливим є розвиток повторних крововиливів, які відзначаються при хірургічному лікуванні цього захворювання [6].

Первинні внутрішньомозкові крововиливи складають понад 70% всіх форм ГІ [7]. В кожному другому випадку причиною внутрішньомозкових нетравматичних крововиливів стає артеріальна гіпертонія, в 10-12% етіологічним фактором є амілоїдна ангіопатія, в 10% випадків – систематичне застосування пацієнтами антикоагулянтів, в 8% розвиток пухлин, всі інші причини складають приблизно 20%.

Вторинні крововиливи в некротизовану мозкову тканину спостерігаються на 1-10 добу розвитку інсульту при формуванні великих та середніх за розміром інфарктів мозку. Часто геморагічна трансформація інфаркту мозку розвивається при неконтрольованому артеріальному тиску та застосуванні при ІІ сучасної реперфузійної (тромболітичної) терапії.

Гіпертонічна хвороба є головною етіологічною передумовою розвитку ГІ у 30-50% пацієнтів [3,7,8,9], а також спричиняє найвищу летальність - 40-80% та значний рівень інвалідизації хворих (75%) [10]. В дослідженнях Дыбкалюка С.В. (1996) головним етіологічним чинником розвитку ГІ вважається гіпертонічна хвороба в поєднанні із атеросклерозом судин головного мозку [11]. В Україні кількість летальних випадків при ГІ досягає 75-90% [12]. Найгостріший перебіг ГІ відзначається при крововиливах в церебральні шлуночки, смертність при цих формах патології складає 85-90% [13].

В Україні досить активно практикується хірургічне лікування ГІ, але доведено, що постоперативна летальність після ГІ становить від 53 до 79% [10]. Крім того, хірургічне лікування ГІ є недопустимим при різко підвищеному артеріальному



тиску, гострому пригніченні свідомості, значних інтрацеребральних крововиливів у «глибинні» відділи мозку, при прориві крові в шлуночки мозку, в тому числі при гемотампонаді IV шлуночка [3].

Розглянемо окремі патогенетичні чинники ГІ детальніше. Артеріальна гіпертензія є основною причиною більшості випадків цього захворювання. ГІ, зумовлений артеріальною гіпертензією, в 55% ускладнюється внутрішньошлуночковими крововиливами [2]. Безпосередньо до ушкодження стінки судин мозку приводять гіаліноз та плазматичний артеріонекроз [14]. Спостерігаються також форми діapedезних крововиливів (екстравазати) в ішемічні вогнища. Головну роль в механізмі цього явища відіграє вазоспазм, що супроводжується розвитком ішемічного інфаркту. В таких випадках можуть розвиватись вторинні геморагії, які вважаються послідовними фазами одного патологічного стану [15].

Середній об'єм гематоми складає від 41 до 135 мл. У всіх випадках розмір гематом суттєво відрізняється, проте переважна більшість (38,5%) мають розмір більше 110 мл. За цих умов 80,9% гематом мають схильність до прориву крові в шлуночки мозку і розвитку гідроцефалії. А у 93,3% хворих це спричиняє розвиток деформації стовбурових структур [10].

Внутрішньошлуночкові гематоми можуть формуватись у випадках, коли гематома має розмір 35 мм<sup>3</sup> і більше або розташована біля стінки мозкового шлуночка [4, 16]. Данацко В.В. (2003) у своїх дослідженнях показав, що в 12 % випадків внутрішньошлуночкові крововиливи первинні, а в 88% - вторинні.

Іншим етіологічним чинником ГІ є виникнення аневризм судин головного мозку та судинних мальформацій. Артеріовенозні мальформації є причиною розвитку ГІ у 2-4% всіх випадків захворювання. Генез захворювання обумовлений порушенням структури стінки судин (витонченням), що є домінуючим фактором ризику крововиливу. В таких випадках спостерігають розвиток субарахноїдальний крововиливів, інтравентрикулярних або паренхіматозних ГІ. Довготривала артеріальна гіпертензія викликає дегенеративні зміни в малих артеріях, спостерігається фібриноїдний некроз (ліпогіаліноз) з локальним потоншенням стінок та розвитком мікроаневризм (мікроаневризм Шарко-Бушара). Розрив артеріальних аневризм також супроводжується крововиливом в тканину мозку [17; 18]. Ця форма патології супроводжується розвитком дегенеративних процесів в ендотеліальних клітинах, порушенням внутрішньої еластичної мембрани і м'язового шару судинної стінки. Встановлено, що прогресуюча руйнація позаклітинного матриксу (колагену, еластину) в зонах аневризм викликана активністю зовнішньоклітинних протеаз (ММР), які синтезуються ендотеліальними клітинами [19]. Це спричинює міграцію макрофагів, які порушують утворення компонентів позаклітинного матриксу [20]. Додатково було показано, що розвиток аневризм пов'язується з активацією різних інфекційних збудників захворювання (наприклад, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Helicobacter pylori*, герпес, цитомегаловірус) [21,22].

Встановлено, що в зонах крововиливу судини

можуть перебувати в стані гіалінозу [23]. Причиною розвитку останнього вважається передуюче збільшення периваскулярного простору між ендотелієм і внутрішньою еластичною мембраною судин. В цих зонах розвивається тромбоз, що в подальшому заміщується гіаліновими масами. Стінки цих судин потовщені, медіа і внутрішня еластична мембрана характеризується різкими дегенеративними змінами, клітини ендотелію відшаровані, а зовнішні еластичні мембрани майже не виявляються. Часто зустрічається явище колагенолізу та потовщення адвентиції, а в деяких випадках стінка уражених судин кальцифікується [24].

Ще одним фактором, що має важливе значення в патогенезі інсульту слід вважати тромбоемболію [23]. В місцях пошкодження судин накопичується фібрин, який активує процеси адгезії та агрегації тромбоцитів. Утворюється тромб, поступово збільшуючись в розмірах. Це супроводжується розвитком гіпоксії і дегенерації клітин судинної стінки. Спочатку в цих зонах формуються тромби, але під час тромболізу вони відриваються і мігрують з током крові в дистальні сегменти судин. В подальшому зазначені зміни приводять до зростання проникності ГЕБ, крововиливів в мозкову тканину або формування її гематогенного просочування (т.зв. «геморагічна пурпура»), що супроводжується розвитком геморагічного інсульту [25]. У віддаленому періоді в тромбоемболічному сегменті спостерігається явище ревааскуляризації тромбу та реканалізації просвіту судини. Встановлено також, що з часом структури емболів заміщуються сполучною тканиною, але часткове відновлення гемодинаміки в цих судинах зумовлено фрагментацією тромбоемболічного субстрату з міграцією його елементів (компонентів) в дистальні сегменти судин.

Найбільш важко інсульт протікає на тлі вираженого набряку головного мозку, гострій обструктивній гідроцефалії, прориву крові в шлуночки мозку та субарахноїдальний простір, а також при розвитку вторинних крововиливів. За цих умов розвитку ГНМК зростає внутрішньочерепний тиск, розвивається дислокація клітинних структур мозку і компресія життєво важливих центрів стовбура, компресійна ішемія кори мозку, неврологічний дефіцит і, нарешті, смерть мозку [26].

Встановлено, що набряк головного мозку при інсульті досягає максимуму на 2-5 годину хвороби, а потім з 7-8 доби починає повільно регресувати. Чим більше вогнище, тим сильніший набряк мозку.

Цитологічний набряк мозку обумовлюється порушенням активного транспорту іонів натрію через мембрану клітин, що супроводжується зростанням проникнення води в клітину. Цей тип набряку характерний для ранньої стадії церебральної ішемії (перші хвилини захворювання) і в більшій мірі виражений в сірій речовині мозку, ніж в білій.

Вазогенний розвивається пізніше в результаті порушення цілісності ГЕБ. Завдяки цьому в інтерстиційний простір проникають білкові макромолекули і одночасно розвивається набряк тканини мозку в перші години церебральної хвороби, як при інфаркті мозку, так і при ГІ.

Інтерстиційний набряк обумовлений розвитком гострої обструктивної гідроцефалії, яка розвивається

при екстравентрикулярній компресії лікворних шляхів, або їх оклюзії кров'ю (інтравентрикулярна оклюзія). Тампонада шлуночків мозку стає головним етіологічним фактором виникнення ускладнень, несумісних із життям (наприклад, дислокації структур мозку, компресії гіпокампу) [13,27].

Раніше прорив крові в шлуночки мозку та субарахноїдальний простір вважались невиліковними випадками ГІ. В сучасній неврології показано, що більш ніж третина випадків крововиливів та проникнення крові в шлуночки мозку навіть в III та IV шлуночки не призводить до смерті. Встановлено, що проникнення крові в шлуночки та субарахноїдальний простір досить часто спостерігається у хворих із ГІ, особливо, коли розмір гематоми складає 30-40 см<sup>3</sup> і більше.

Гематома після крововиливу може мати різне місце локалізації. Крововиливи відрізняються між собою за морфологічними характеристиками, що дозволило їх розділити на внутрішньомозкові геморагію та гематому. Геморагія не має чітких меж, може складатись із декількох вогнищ, що просочують тканину мозку. На відміну від цього гематома локалізується у вигляді однорідного гемокоагулянту, який в більшій мірі здавлює, ніж просочує мозкову тканину.

Встановлення локалізації гематоми в структурах головного мозку є надзвичайно важливим, оскільки впливає на прогноз, особливості перебігу хвороби та вибір методів лікування. Данчин О.Г. (2001) в своїх дослідженнях показав, що більшість гематом (57,6%) зустрічаються в латеральних відділах головного мозку, рідше зустрічаються лобарні (18,5%), та змішані форми (23,9%). Хворі із лобарними гематомами перебувають в тяжкому або стані середньої тяжкості (63,9%), у комі знаходяться 36,1% пацієнтів. При локалізації вогнища в латеральних відділах або при змішаних гематомах більше половини хворих (53,6% і 57,3%) знаходиться в коматозному стані. В дослідженнях Гук А.Н. (1983) 92,9% гематом великих півкуль мозку були розташовані в білій речовині ззовні від *capsula interna*, що свідчить про переважання їх локалізацію саме в цій ділянці мозку[28].

Хронічними гематомами називають випадки крововиливів з давністю клінічних проявів хвороби більше трьох тижнів [28, 29]. Критерій давності необхідно порівнювати із морфологічними характеристиками порожнини гематоми та стану її капсули. Вважається, що головними етапами розвитку хронічної гематоми є:

1. Кінець першого тижня після крововиливу. В цей час частина гемокоагульованої крові розплавляється, зростає рідкий вміст гематоми. Через місяць спостерігається повне розплавлення гематоми та поява тонкої капсули. Вміст гематоми зеленуватого або коричневого кольору.

2. Через 3-3,5 місяці навколо гематоми розвивається капсула. Гематоми давністю більше року містять безбарвну рідину.

Характер вмісту гематоми та його забарвлення можуть варіювати, проте на 3 тиждень навколо гематоми вже формується тонка капсула із нашаруваннями фібрину. Доведено, що в хронічну гематому відбуваються витікання крові (геморагія) в уже сформовану кістозну порожнину, що пояснює знаходження крові в старих інкапсульованих гематомах. Гематома

з часом резорбується і на її місці утворюється киста (капсула гематоми), стінка якої має два чітких шари [30]:

1. Тонка псевдоепітеліальна мембрана із шаром сполучної тканини;

2. Шар сполучнотканинногліальної реакції, що межує з оточуючою тканиною мозку. В цій зоні перебувають макрофаги, які активно фагоцитують продукти розпаду клітинних елементів крові (т.зв. геморагічна киста).

В капсулах гематом, тобто в геморагічних кістах десятимісячної давності відмічають процеси фагоцитозу гемосидерину, появу багаточисельних судин, лімфоцитів, проліферацію фіброblastів. На більш пізніх стадіях розвивається щільна еластична сполучна тканина із супутніми запальним процесом та кальцифікацією. Значний ступінь кальцифікації спостерігається в гематомах саме багаторічної давності. Проте, в деяких випадках вже на третій тиждень після ГІ навколо гематоми може бути цілком сформована капсула.

При утворенні капсули навколо гематоми відбувається поступове зменшення перифокального набряку мозку. Проте збільшення розміру гематоми в результаті дифузії рідини в хронічних випадках хвороби може привести до зростання набряку мозку. У випадках субдурального крововиливу у новонароджених інкапсуляція крові може спостерігатись вже на 7-8 день хвороби [28].

Таким чином, на сьогодні актуальним залишається вивчення структурних порушень при церебральному інсульті, особливо при його геморагічній формі, оскільки вони часто супроводжують ішемічні інсульти та спричинюють високий рівень смертності в неврологічних відділеннях лікарень. Розуміння ключових ланок етіології та патогенезу геморагічного інсульту дозволить вдосконалити існуючі стратегії лікування та профілактики захворювання.

### Література

1. Зозуля А.І. Ефективність нейрохірургічного лікування ішемічних інсультів, спричинених оклюзивно-стенотичними ураженнями сонних артерій : дис... канд. мед. наук : 14.01.05. - К., 2005.
2. Данацко В.В. Гіпертензивні внутрішньошлуночкові крововиливи в осіб молодого та середнього віку (клініка, діагностика, лікувальна тактика) : дисертація канд. мед. наук : 14.01.05. - К., 2003.
3. Виленский Б.С. Инсульт : профилактика, диагностика и лечение. - СПб. : Фолиант, 2002. - 397 с.
4. Виленский Б. С. Инсульт / Б.С. Виленский. - СПб., 1995. - 288 с.
5. Либерзон Г.Я. Кровоизлияния в мозг при гипертонической болезни / Г.Я. Либерзон. - Благовещенск : Амурское книжное издательство, 1962. - 304 с.
6. Чеботарева Н.М. О повторных внутримозговых кровоизлияниях после операции по поводу геморрагического инсульта / Н.М. Чеботарева, Н.Д. Викторова // Журн. невропатол. и психиатр. - 1971. - Т. 71, № 1. - С. 22-26.
7. Мануковский В.А. Дифференцированная хирургическая тактика при первичных внутримозговых кровоизлияниях : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.28 / Мануковский Владимир Анатольевич. - СПб, 2009 - 186 с.
8. Nassisi D. Stroke, Hemorrhagic // eMedicine. Eds. Richard S. Krause, et al. - 2008. Medscape. <<http://emedicine.medscape.com/article/793821-overview>>.
9. Woo D. Effect of Untreated Hypertension on Hemorrhagic Stroke / D.Woo, M.Haverbusch, P.Sekar [et al.] // Stroke.- 2004. - V. 35, № 7. - P. 1703-1708.

10. Данчин О.Г. Малоінвазивні хірургічні втручання при супратенторіальних внутрішньомозкових гематомах, обумовлених артеріальною гіпертензією : автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.01.05. - К., 2001. - 35 с.
11. Дыбкалюк С.В. Нетравматические внутримозговые кровоизлияния у лиц молодого и среднего возраста (диагностика, лечебная тактика) : Дис... канд. мед. наук : 14.01.05. - К., 1996. - 219 с.
12. Віничук С.М. Судинні захворювання нервової системи / Віничук С.М. - К. : Наукова думка, 1999. - 239 с.
13. Верещагин Н.В. Компьютерная томография мезга / Н.В. Верещагин, Л.К. Брагина, С.Б. Вавилов, Г.Я. Левина. - М. : Медицина, 1986. - 256 с.
14. Percy C. Clinical Neuropathology. Text and Color Atlas. / C.Percy. - N.Y. : Demos Medical Publishing, 2007. - 324 p.
15. Hankey G.J. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study / G.J.Hankey, K.Jamrozik, R.J. Broadhurst // Stroke. - 1998. - V. 29. - P. 2491-2500.
16. Яхно Н.Н. Диагностика, течение и прогноз паренхиматозно-вентрикулярных кровоизлияний / Н.Н.Яхно, С.Л. Архипов, Н.Б. Мионов [и др.] // Журн. невропатол. и психиатр. - 1992. - Т. 92, № 1. - С. 17-21.
17. Данилов В.И. Внутречерепные нетравматические кровоизлияния / В.И.Данилов, С.Н.Мартыненко, М.Ф.Исмагилов // Неврологический вестник. - 2001. - Т. XXXIII, № 3-4. - С.61-70.
18. Крылов В.В. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии : Клинический атлас / В.В.Крылов, С.А.Гусев, Г.П.Титова, А.С.Гусев. - М., 191 с.
19. Aoki T. Role of TIMP-1 and TIMP-2 in the progression of cerebral aneurysms / T.Aoki, H.Kataoka, T.Moriwaki [et al.] // Stroke. - 2007. - V. 38, № 8. - P. 2337-2347.
20. Tada Y. Down-regulation of tight junction proteins triggers and promotes cerebral aneurysms formation in rats / Y.Tada, K.Yagi, K.T.Kitazato [et al.] // International Journal of Stroke. - 2008. - V.3, № 1. - P. 14.
21. Oksi J. Intracranial aneurysms in three patients with disseminated Lyme borreliosis: cause or chance association? / J.Oksi, H.Kalimo, R.J.Marttila [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 1998. - V. 64, № 5. - P. 636-642.
22. Espinola-Klein C. Are morphological or functional changes in the carotid artery wall associated with Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Cytomegalovirus, or Herpes Simplex Virus Infection? / E C.spinola-Klein, H.-J.Rupprecht, S.Blankenbergh [et al.] // Stroke. - 2000. - V. 31, № 9 - P. 2127-2133.
23. Максимук А.П. Клинико-морфологические аспекты мозговых инсультов : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. - К., 1983. - 30 с.
24. Савич В.И. Патологические изменения экстраинтракраниальных артерий и инфаркт мезга / В.И.Савич. - М. : Беларусь, 1987. - 144 с.
25. Burrus T.M. Imaging characteristics in thrombotic thrombocytopenic purpura / B T.M.urrus, A.A.Rabinstein // International Journal of Stroke. - 2008. - V.3, № 1. - P. 14.
26. Верещагин Н. Интенсивная терапия острых нарушений мозгового кровообращения / Н.Верещагин, М.Пирадов // Медицина неотл. состояний. - 2007. - № 2 (9). - С. 92-97.
27. Крылов В.В. Диагностика и лечение гипертензивных гематом мозжечка / В.В.Крылов, В.Г.Дашьян, А.А.Мурашко, С.А.Буров // Журнал неврологии и психиатрии. - 2009. - Т. 109, № 4. - С. 24-29.
28. Гук А.И. Диагностика и хирургическое лечение хронических внутримозговых гематом полушарий большого мезга : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - К., 1984. - 24 с.
29. Rosenblum W.I. Small Chronic Hemorrhages and Ischemic Lesions in Association With Spontaneous Intracerebral Hematomas / W.I.Rosenblum // Stroke. - 1999. - № 30. - P. 2759-2768.
30. Moore M.T. Intracerebral Hemorrhagic Cyst Versus Porencephaly / M.T.Moore, D.N. Ratnavale // Arch Neurol. - 1961. - V. 4, №4. - P. 384-390.

### Реферат

#### КЛЮЧЕВЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Савосько С.І., Чайковський Ю.Б., Макаренко О.М.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, летальность, патогенез.

Инсульт является одной из главных причин смертности населения во многих странах. Геморрагический инсульт встречается в 10-20% случаев, но смертность при нем значительно выше, чем при ишемическом. На развитие геморрагического инсульта влияют разные факторы. Изучение патогенеза инсульта, особенно повторного, важно для проведения эффективного лечения пациентов с данной церебральной патологией.

### Summary

#### KEY LINKS IN PATHOGENESIS OF HEMORRHAGIC STROKE

Savosko S.I., Tchaikovskiy Yu.B., Makarenko O.M.

Key words: hemorrhage stroke, lethality, pathogenesis.

Stroke could soon be the most common cause of death worldwide. Stroke is currently the second leading cause of death in the Western world, ranking after heart disease and before cancer, and causes 10% of deaths worldwide. Hemorrhagic stroke occurs in 10-20% cases, but its mortality rate is much more higher the due to the ischemic stroke. Different factors influence on the development of hemorrhagic stroke. The study of stroke pathogenesis, especially repeated, is important to carry out an effective therapy for patients with this cerebral pathology.

УДК 616.12-008.331.1:577.21

Шликова О.А.

### СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА РОЛЬ ФІЗІОЛОГІЧНИХ ТА ГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ У РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Значні успіхи генетики, розшифровка структури генома людини дозволили досягти значного прогресу в розумінні природи і механізму виникнення ряду захворювань. При цьому дослідження поліморфізму генів ряду факторів, що грають роль при різних патологіях, все більш враховуються в теперішній час. Ці дослідження допомагають визначати показання для окремих лікарських препаратів, вказують на ймовірний прогноз захворювань. Розвиток генетики та геноміки ставлять все нові задачі перед дослідниками, відкривають нові перспективи вивчення патогенезу захворювань.*

**Ключові слова:** фізіологія, генетика, артеріальна гіпертензія

Велике значення в дослідженні артеріальної гіпертензії має фізіологічна геноміка [1]. Фізіологія - це наука, яка вивчає регулюючі та гомеостатичні процеси, що вміщує дослідження на системному, органному і клітинному рівнях. Розуміння нормальної фізіології забезпечує основу для пояснення патофізіології хвороби, наприклад артеріальної гіпертензії. Дослідження артеріальної гіпертензії просунулось завдяки вивченню її фізіологічної регуляції. Завдяки дослідженням у фізіології накопичена багата інформація про процеси, що керують кров'яним тиском, та про те, як порушення регуляції цих процесів може вносити вклад у розвиток патофізіології артеріальної гіпертензії [2]. Однак, фундаментальні причини артеріальної гіпертензії в значній мірі досить не з'ясовані. До теперішнього часу зусилля, що прикладалися у вивченні генетичних аспектів людської артеріальної гіпертензії, давали важливу, але обмежену інформацію. З завершенням розшифровки людського геному, дослідники артеріальної гіпертензії мають безпрецедентну можливість в одержанні глибокого, глобального розуміння усіх генів, які регулюють кров'яний тиск та їх потенційний вклад в етіологію есенційної артеріальної гіпертензії. Щоб проілюструвати цей потенціал, покажемо, що людський геном складається з 50 000 генів, але до теперішнього часу дослідники артеріальної гіпертензії зосередили дослідження тільки на 1000 з них. Таким чином, багато генів, які мають важливе значення в регуляції кров'яного тиску та можуть бути причиною розвитку артеріальної гіпертензії, повинні бути винайдені і досліджені. Існують направилення, що розвиваються в фізіології, які об'єднуються з генетикою та шляхи фізіологічної генетики, які можуть бути використані для дослідження складної генетики артеріальної гіпертензії і серцево-судинних захворювань. Сучасна молекулярна біологія і генетика повернула фізіологію від вивчення системних та місцевих гомеостатичних процесів до вивчення генетичних взаємодій, що забезпечують клітини і тканини, які відповідальні за ці процеси. Ці паралелі перетворили генетику, метод вивчення якої безпосередньо змінився, як в її можливостях, так і в направиленнях [3]. Традиційно біомедичні дослідження базуються на підходах "передової генетики", щоб показати генетичне обґрунтування певних захворювань. При чому, дослідники спочатку характеризують фізіологічні дефекти даного стану. З вивченням патофізіології стає можливим ідентифікація генів, продукти яких регулюють нормальні біологічні процеси і порушення цієї регуляції може привести до захворювання. Роль цього гену-

кандидату може бути перевірена з використанням нокаут-мутантних ліній організмів, фармакологічних агентів або антисмислових технологій, що блокують їх функції. Були встановлені зв'язки між специфічними генами-кандидатами і захворюваннями [4]. При встановленні цих зв'язків дослідники використовують складні проби генів *in vitro* та *in vivo*; візуальний двогібридний скринінг; розшифровку поліморфізмів в алельному ряді, щоб ідентифікувати специфічні генетичні мутації, які відповідають за змінену функцію та послідовний розвиток захворювання. Такі дослідження можуть розкрити біохімічні і клітинні взаємодії, що є перехресними у підтримці нормальної фізіології та в свою чергу надають подальші можливості для дослідження [5].

Під цією парадигмою дослідники просуваються від макро до мікро в пошуках певних цілей, які демонструють свій внесок в розвиток хвороб з відомою генетичною основою. Технології, що розвинулись за останні два десятиріччя, роблять можливим, для вчених, використання "зворотньої генетики". У цьому випадку виділяється новий охарактеризований ген, який може бути супутником хвороби. Це веде за собою оцінку хвороб-супутних фенотипів, за допомогою ланцюгової полімеразної реакції (ЛПР) - основний метод аналізу послідовностей генома. Цей підхід закінчився відкриттям відомих, а також нових неохарактеризованих генів, які пов'язані з певними захворюваннями. Незважаючи на різну відправну крапку, цей метод у кінцевому розрахунку з'єднує гени з захворюванням. Прискорені та повністю змінені генетичні методи розширюють розуміння вчених про шляхи взаємодії тканин, що включає також і фізіологію.

Як і у вивченні генетики, класичне вивчення фізіології переміщується від макrorівня (загальна фізіологічна реакція) до мікро (рівень, на якому продукти гену впливають на гомеостаз). Технології дослідження, що перетворили класичну генетику, також перетворюють та виводять на новий рівень і класичну фізіологію. Фізіологічна геноміка, або функціональна геноміка з'явилася від цього перетворення та є новим напрямком у дослідженні фізіології. Це мультидисциплінарне вивчення генетичних шляхів і білкових взаємодій, що беруть участь у фізіологічних реакціях [6,7]. Таким чином, перший аспект фізіологічної геноміки -- використання мультифакторної стратегії на молекулярному, клітинному і загальному рівнях для вивчення нещодавно знайдених генів. Друга парадигма повинна сумістити молекулярну біологію, генетику і медицину, щоб з'єднати індивідуальні регулюючі проце-



си з більш глобальними для отримання більш всебічного розуміння генетичних і молекулярних основ норми та хвороби. У фізіологічній геноміці, як і в оберненої генетики, вивчаються набори генів, щоб визначити генетичні шляхи, що беруть участь у фізіологічній геноміці. Ці результати можуть допомогти досліднику в розумінні специфічної хвороби. Від генів до органів, від геноміки до фізіології - це направлення дослідження характеризує все більш та більш розповсюджену парадигму фізіології та медицини [8].

Також, як фізіологія охоплює чисельну кількість методологічних досліджень для вивчення гомеостатичних процесів, так і фізіологічна геноміка охоплює різні рівні дослідження і технології. Інтегративний аспект фізіологічної геноміки розповсюджується від здатності вивчити роль індивідуальних білків від клітини до організму. Відповідно, можливо спочатку ідентифікувати гени, диференціально регулюючи стан між нормою та хворобою. Фізіологічна геноміка включає розділення ролі специфічних білків у міжклітинних взаємодіях, ДНК зв'язуючий ефект транскрипційної регуляції або передавання сигналів за специфічним шляхом. В подальшому дослідження можуть підійти до тканинного та органного рівней, використовуючи більш класичні фізіологічні методи, що пов'язані з генетикою, наприклад використання генетичних рис або хірургічних, фармакологічних втручань для виявлення дії генетичного продукту, що розглядається. Таким чином, вклад генів у хворобу може бути простежений назад в оберненому генетичному підході, на відміну від більш класичного підходу, в якому певний ген з відомою функцією досліджується, щоб виявити його роль у певній фізіологічній функції [9]. Вивчення великої кількості змінних одночасно, розширює можливості класичного дослідження фізіології. Також великий потенціал відкривається завдяки вивченню мутагенезу тварин в прискоренні темпів відкриття і розпізнавання великої кількості мутантів з різними фенотипами. Таким чином, найбільша перспектива фізіологічної геноміки - розширення можливостей, що можуть відкривати дослідникам перехрест спектру дисциплін фізіології та медицини [10].

Фізіологічна геноміка використовує методи класичної фізіології також як і сучасної молекулярної генетики. Ці методологічні підходи роблять можливим дослідження зв'язку між генами і захворюваннями в обох напрямках. Що головним чином відрізняє фізіологічну геноміку від класичної фізіології? - здатність до дослідження з високою продуктивністю багатоконтактних генів, транскрипції та білків одночасно, що надає реальну можливість доступу до багатства класів генетичної інформації. Стандартні методи молекулярної генетики, класичні фізіологічні моделі захворювань на тваринах і трансгенетичні технології підвищуються завдяки використанню копіювання експресії через багаточисленні мікроаналізи і SAGE (послідовний аналіз експресії гена). Розвиток білкової технології дозволить дослідникам перевірити багатоконтактні білок-білкові взаємодії. Паралельні зусилля дослідження геноміки, як людської, так і в модельних системах на щурах і мишах, відкривають та повідомляють одне одному порівняльні підходи [11].

Методи фізіологічної геноміки включають різні дослідження: визначення кількості багатоконтактних генів, проведення і пошук великих мутацій в невелич-

кому об'ємі, кореляція досліджень між генотипом і фенотипом у людей та організмах, що використовуються для дослідження, вивчення взаємодії нуклеїнових кислот та білків, експериментальне управління окремими генами та цілими хромосомами. Використовується досить широко полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) та отримані в подальшому ПЛР-технології, що надають можливість охарактеризувати розповсюдження і різновид форм транскрипції одразу. Методом SAGE отримані послідовності з різних тканин порівнюються одночасно та гени, що диференційовано експресуються можуть бути ідентифіковані [6]. Короткі послідовності від 10 до 14 пар нуклеотидів, отримують від мРНК за допомогою оберненої транскрипції кДНК, що супроводжується рестрикцією ферменту обмеження. Ряд певної транскрипції може бути клонований та секвенований, щоб ідентифікувати РНК даного зразку тканини. Проводиться аналіз певної відмінної ознаки шляхом комбінації гібридизації з ПЛР.

Цей та інший метод молекулярної біології – рестрикція – усе ширше використовуються у клінічних умовах для аналізу генотипу, діагностики вірусних і бактеріальних інфекцій [12].

В останній час значна кількість досліджень присвячена пошуку спадкових факторів, що повертають до несприятливої течії серцево-судинних захворювань, в тому числі артеріальної гіпертензії. Один із основних напрямків у цих дослідженнях – це пошук так званих генів-кандидатів [13]. Якщо продукт експресії гену (фермент, гормон, рецептор, структурний або транспортний білок) може прямо або посередньо брати участь у розвитку хвороби, що вивчається, то цей ген прийнято називати "геном-кандидатом". Сьогодні використання поліморфних маркерів, що розташовані усередині або поряд з різними генами-кандидатами, є основним підходом у вивченні генетичної схильності до несприятливої течії різних захворювань, особливо серцево-судинної патології.

Від генетичних особливостей (алелей генів) може залежати реакція хворого на ліки, що обумовлюється наступними факторами:

- всмоктування препарату,
- його розподілення,
- його метаболізм,
- виділення його з організму,
- його концентрацію в органі-мішені,
- кількість і особливості рецепторів у тканинах.

Успіхи генетики дозволяють профільтрувати значимість цих варіабільних факторів. При цьому, можливо, вдасться заздалегідь виділити пацієнтів, що будуть добре або погано реагувати на певні ліки. Відомі також приклади, в яких реакція на лікування була пов'язана з варіантом гену, що обумовлює основний фармакологічний ефект [14].

Визначення генних варіантів артеріальної гіпертензії буде вимагати подальшого індивідуального лікування, чільне місце посядуть блокатори рецепторів ангіотензину II (з урахуванням генного поліморфізму рецепторів) та нові препарати з групи регуляторних пептидів.

Таким чином, реалізація на практиці результатів геномних проектів робить доступною більш широкую оцінку генетичного поліморфізму у окремих хворих. Карта генів, поліморфізм яких вже ідентифіковано,

може бути використана для виявлення алелей, які важливі для розвитку різних захворювань і реакцій пацієнтів на певне лікування.

### Література

1. Lander E.S. The new genomics: global views of biology / E.S.Lander // *Science*. - 1996. - №274. - P.536-539.
2. Risch N. The future of genetic studies of complex human diseases/ N. Risch, K. Merikangas // *Science*. - 1996. - №.273. - P.1516-1517.
3. Cargill M. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes / M Cargill, D. Altshuler, J. Ireland [et al.] // *Nat Genet*. - 1999. - №22. - P.231-238.
4. Collins A. Genetic epidemiology of single-nucleotide polymorphisms / A. Collins, C. Lonjou, N. Morton // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. - 1999. - №96. - P.15173-15177.
5. Zietkiewicz E. Genetic structure of the ancestral population of modern humans / E. Zietkiewicz, V.Yotova, M. Jamik [et al.] // *J Mol Ecol*. - 1998 - №47. - P.146-155.
6. Velculescu V.E. Serial analysis of gene expression / V.E. Velculescu, L. Zhang, B. Vogelstein, K. W. Kinzler // *Science*. - 1995. - №270. - P.484-487.
7. Kozian D.H. Comparative gene-expression analysis / D.H. Kozian, B.J. Kirschbaum // *Trends Biotechnol*. - 1999. - №17. - P.73-78.
8. Cecconi F. Gene trap: a way to identify novel genes and unravel their biological function / F. Cecconi, B.I. Meyer // *FEBS Lett*. - 2000. - №480. - P.63-71.
9. Doris P. Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms and the common disease: common variant hypothesis / P. Doris // *Hypertension*. - 2002. - №39. - P.323-340.
10. Susan B. Physiological Genomics: Implications In Hypertension Research / B. Susan, V.J. Dzau // *Hypertension*. - 2002. - №39. - P. 310-323.
11. Rathkolb B. Large-scale N-ethyl-N-nitrosourea mutagenesis of mice: from phenotypes to genes/ B. Rathkolb, E. Fuchs, H.J. Kolb [et al.] // *Exp Physiol*. - 2000. - №85. - P.635-644.
12. Молекулярная клиническая диагностика. Методы /Под ред. С.Херрингтона, Дж. Макги. - М.: «Мир», 1999. - 558 с.
13. Моисеев В.С. Сердечная недостаточность и достижения генетики / В.С.Моисеев // *Сердечная недостаточность*. - 2000. - Т.1, №4. - С. 121-131.
14. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов ангиотензина II / М.В. Леонова // *Фарматека*. - № 12. - 2003. - С.42-46.

### Реферат

#### СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Шлыкова О.А.

Ключевые слова: физиология, генетика, артериальная гипертензия

Значительные успехи генетики, расшифровка структуры генома человека позволили достичь большого прогресса в понимании природы и механизма возникновения ряда заболеваний. При этом изучение полиморфизма генов ряда факторов, играющих роль при различных патологиях, все больше учитываются в настоящее время. Эти исследования помогают определить показания для отдельных лекарственных препаратов, указывают на вероятный прогноз заболеваний. Развитие генетики и геномики ставит все новые задачи перед исследователями, открывают новые перспективы изучения патогенеза заболеваний.

### Summary

#### MODERN LOOK AT THE ROLE OF PHYSIOLOGICAL AND GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Shlykova OA

Key words: physiology, genetics, arterial hypertension

Significant advances of genetics, deciphering of the structure of the human genome have led to great progress in understanding the nature and mechanism of several diseases. The study of genetic polymorphism of several factors that play a part in various pathologies, is progressively taken into account. These studies help to evaluate the indications for individual drugs, indicate the likely prognosis of the disease. Development of genetics and genomics raises new challenges for researchers, new prospects for studying the pathogenesis of disease.