

# Проблеми екології та медицини

Том 9 №1-2 2005

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

## З м і с т

## - С Т А Т Т І -

### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ СПРЯМОВАНОЇ РЕІНЕРВАЦІЇ ТКАНИН ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ДЕФЕКТАМИ І  
ДЕФОРМАЦІЯМИ ТКАНИН ГОЛОВИ І ШИЇ

**Аветіков Д.С.**.....3

КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ БУТОРФАНОЛУ В ПРАКТИЦІ ЗАГАЛЬНОГО  
ЗНЕБОЛЕННЯ ПРИ КОСМЕТИКО-ПЛАСТИЧНИХ ОПЕРАЦІЯХ

**Богоутдінов І.А., Ткаченко В.П., Шкурупій Д.А.**.....5

ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ  
ГОРТАНИ, ПРОШЕДШИХ КУРС КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

**Воронцова Л.Л.**.....7

ПЕРСПЕКТИВИ ТА ПРОБЛЕМИ ЗАСТОСУВАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН В  
ЛІКУВАННІ ВЕГЕТАТИВНИХ ГАНГЛІОНІТІВ ГОЛОВИ

**М.С. Скрипніков, В.І. Митченко, І.А. Колісник, А.І. Панькевич, О.Б. Горбаченко** ..... 11

### ПРОБЛЕМИ СТОМАТОЛОГІЇ

АКУПРЕССУРА, КАК СПОСОБ ПРЕМЕДИКАЦИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ  
ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ У ДЕТЕЙ

**Ткаченко П.И., Задоя Н.И.**.....14

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ТИМАЛІНУ НА АНТИГЕННІ ДЕТЕРМІНАНТИ ЛІМФОЦИТІВ ЗА УМОВ ДІЇ  
ЕНДОГЕННИХ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ

**Весніна Л.Е.** ..... 18

## ІНТЕГРАТИВНА МОРФОЛОГІЯ

ГІСТОТОПОГРАФІЯ ЛІМФАТИЧНИХ СУДИН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ЛАБІРИНТУ РЕШІТЧАСТОЇ КІСТКИ У  
ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ

**Луценко Н.М., Скрипніков М.С., Проніна О.М.** ..... 23

## ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ИНФОРМАТИВНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ В ОЦЕНКЕ ДЕНАТУРАЦИИ  
МОРСКОЙ СРЕДЫ

**Ю. С. Руденко**..... 27

СУЧАСНА КЛІНІЧНА СТРУКТУРА СИНДРОМУ ПАРКІНСОНІЗМУ: РЕЗУЛЬТАТИ КОГОРТНОГО  
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

**С.П.Московко** ..... 30

## - СТАТТІ - КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Аветіков Д.С.  
УДК: 616-089.844

### **ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ СПРЯМОВАНОЇ РЕІНЕРВАЦІЇ ТКАНИН ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ДЕФЕКТАМИ І ДЕФОРМАЦІЯМИ ТКАНИН ГОЛОВИ І ШИЇ**

**Аветіков Д.С.**

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

*Восстановление нормальной чувствительности пересаженных тканей является идеалом пластической хирургии, который в большинстве случаев недостижим в связи с объективными закономерностями процессов регенерации нервных проводников. Целью исследования было определить механизмы реиннервации тканей и оптимизировать методики хирургической направленной реиннервации. Гетерогенная реиннервация тканей осуществляется путем сшивания чувствительного нерва реципиентного ложа с двигательным нервом пересаженной мышцы. Имплантационная реиннервация тканей осуществляется путем помещения конца чувствительного нерва воспринимающего ложа (или соединенного с ним неврального трансплантата) в подкожную клетчатку кожно-жирового либо кожно-мышечного лоскута. В нашей клинике были проведены попытки сочетания гетерогенного и имплантационного методов чувствительной реиннервации тканей, что дает хороший результат в послеоперационном периоде.*

*Ключевые слова: артериализированный аутоотрансплантат, ангиосом, реиннервация, обширный дефект.*

Відновлення нормальної чутливості пересаджених тканин являється ідеалом пластичної хірургії, який в більшості випадків недосяжний у зв'язку з об'єктивними закономірностями процесів регенерації нервових провідників [1, 3, 4, 6]. Вимоги до реінервації тканин суттєво розрізняються залежно від локалізації, характеру і розмірів дефекту, а також виду пересаженого клаптя [2, 5, 7].

Задачею даного дослідження було визначити механізми реінервації тканин і оптимізувати методики хірургічної спрямованої реінервації.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктом дослідження були 56 пацієнтів, яким були проведені пластичні реконструктивні операції з використанням ангиосомних аутоотрансплантатів і клаптів із застосуванням хірургічних методик спрямованої реінервації тканин. Був досліджений біопсійний матеріал, після пересадки повношарових і розщеплених шкірних аутоотрансплантатів. Застосовувалися гістологічні і біохімічні методи дослідження.

#### **Результати та їх обговорення**

З позицій пластичної та реконструктивної хірургії, ми виділяємо декілька видів і варіантів реінервації тканин: рухова, чутлива, спонтанна, спрямована.

Рухова реінервація необхідна для відновлення активного скорочення пересаджених м'язів, чутлива ре-

інервація - для відновлення чутливості покривних тканин. Два інших виду реінервації - спонтанна і спрямована - передбачають різні умови, а отже, і якість процесів регенерації нервових провідників.

Направлена реінервація забезпечується створенням сприятливих для проростання нервових провідників умов шляхом втручання на нервових стовбурах. Ізогенна реінервація тканин передбачає зшивання (пластику) чутливих (рухових) нервів клаптя з чутливими (руховими) нервами сприймаючого ложа.

Гетерогенна реінервація використовується в тих випадках, коли шкірно-м'язові клапті не містять придатних для анастомозування шкірних нервів. В цьому випадку руховий нерв м'яза з'єднують з шкірним нервом сприймаючого ложа. Імплантаційна реінервація може бути використана самостійно або в комбінації з гетерогенною. Вона передбачає імплантацію гілок і навіть пучків чутливих і змішаних нервів (безпосередньо або з використанням аутоневральних вставок) в підшкірну жирову клітковину пересаженого клаптя або в простір між пересадженим м'язом (фасцією) і покриваючим її простим шкірним клаптем.

При пересадці великих шкірно-фасціальних і шкірно-м'язових клаптів якість реінервації часто погіршується, а поверхнева чутливість в центральній частині трансплантатів відсутня. Проте, при значних термінах спостережень у всіх випадках і досить рано відновлю-

ється чутливість клаптів до тиску. У подальшому нерідко з'являється і температурна чутливість.

Механізми регенерації нервових провідників після зшивання нервів добре вивчені і полягають в так званій „валлерівський” дегенерації аксонів периферичного відрізка нерва і в подальшому проростанні аксонів центрального відрізка в периферичний. При використанні мікрохірургічної техніки результати операцій на нервах поліпшуються. Накопичений досвід пересадки ангіосомних комплексів тканин свідчить про те, що при інтенсивному тренуванні рівень відновлення дискримінаційної чутливості може значно підвищуватися і навіть перевершувати показники, характерні для шкіри використаної донорської зони.

У нашій клініці використовуються пересадка островкових клаптів із збереженою іннервацією та методика спрямованої реінервації пересаджених тканин. Пересадка островкових комплексів тканин із збереженою іннервацією є найбільш довершеним рішенням задачі і полягає у викруванні островкового клаптя в зоні іннервації шкірного нерва, що входить в судинно-нервову ніжку. При пересадці м'язів із збереженням рухових нервів їх скорочувальна здібність зберігається, якщо забезпечені відповідні біомеханічні умови.

Ізогенна реінервація тканин передбачає з'єднання шкірних нервів складних клаптів з шкірними нервами сприймаючого ложа. Результати операцій цього типу добрі і багато в чому визначаються технікою зшивання нервів, а також характеристиками шкіри в донорській ділянці.

При вільній пересадці м'язів накладення швів на їх руховий нерв з руховим нервом сприймаючого ложа дозволяє добитися відновлення активних скорочень. Незалежно від характеру пересаджених тканин результати реінервації погіршуються при виконанні пластики нерва порівняно із зшиванням його кінців.

Гетерогенна реінервація тканин здійснюється шляхом зшивання чутливого нерва реципієнтного ложа з руховим нервом пересадженого м'яза. У зв'язку з переважно гетеротопічним характером подальшої регенерації нервових волокон і відсутністю виражених зв'язків м'язових і шкірних нервів якість реінервації звичайно залишається зниженою. При відновленні найбільш простих видів тактильної чутливості вона носить нелокалізований характер.

Імплантаційна реінервація тканин здійснюється шляхом переміщення кінця чутливого нерва сприймаючого ложа (або з'єданого з ним неврального ау-

тотрансплантату) в підшкірну клітковину шкірно-жирового або шкірно-м'язового клаптя. Перед імплантацією кінець нерва розділяють на групи пучків або навіть на окремі пучки і проводять до різних ділянок клаптя.

Для цього кінець пучка або групи пучків перев'язують лігатурою, яку виводять через шкіру в наміченій точці клаптя. Кінець пучка відсікають і за допомогою мікропінцету занурюють субдермально.

Імплантаційна реінервація тканин може також здійснюватися шляхом переміщення заздалегідь розділеного на групи кінця чутливого нерва сприймаючого ложа (або з'єданого з ним неврального аутоотрансплантату) в простір між пересадженим м'язом і покриваючим його розщепленим шкірним клаптем. Після операцій цього типу, за наявними відомостями, віднолюється чутливість до легкого дотику і тиску, але чутлива зона не така велика.

У нашій клініці були проведені спроби поєднання гетерогенного і імплантаційного методів чутливої реінервації тканин, що дає добрий результат в післяопераційному періоді.

### Література

1. Белоусов А.Е. Ближайшие результаты микрохирургического шва срединного и локтевого нервов на предплечье // *Вопр. нейрохир.* - 1984. - № 4. - С. 32-34.
2. Григорович К.А. Хирургическое лечение поврежденных нервов. - Л.: Медицина, 1981. - 302 с.
3. Brunelli O. Brunelli L.M. Direct neurotization of severely damaged denervated muscles // *Int. Surg.* - 1980. - P. 529-531.
4. Chang K.N., DeArmond S.J., Buncke H.J. Sensory reinnervation in microsurgical reconstruction of the heel // *Plast. reconstr. Surg.* - 1986. - Vol. 78, № 5. - P. 652-663.
5. Freedlander E., Dickson W.A., McGrouther D.A. The present role of the groin flap in hand trauma in the light of a long-term review // *J. Hand Surg.* - 1986. - Vol. II-B, № 2. - P. 187-190.
6. Grabb W.C., Argenta L.C. The lateral calcaneal artery skin flap (the lateral calcaneal artery, lesser saphenous vein, and sural nerve skin flap) // *Plast. reconstr. Surg.* - 1981. - Vol. 68, № 5. - P. 723-730.
7. Hermanson A., Dalsgaard C.J., Arnander C., Undblom U. Sensibility and cutaneous reinnervation in free flaps // *Plast. reconstr. Surg.* - 1987. - Vol. 79, № 3. - P. 422-425.

### Summary

**SURGICAL METHODS OF DIRECTED OF REINNERVATION FABRICS AT TREATMENT OF PATIENTS WITH DEFECTS AND DEFORMATIONS OF HEAD AND NECK**  
**Avetkov D.S.**

**Keywords:** arteries autotransplants, angiosome, reinnervation, vast defect.

Renewal of normal sensitiveness of the dislocated fabrics is the ideal of plastic surgery, which in most cases is unattainable in connection with objective conformities to the law of processes of regeneration of nervous explorers. It was a research purpose to define the mechanisms of reinnervation fabrics and to optimize the methods of surgical directed reinnervation.

Getter. reinnervation fabrics is carried out by sewing together of sensible nerve of recipient bed with the motive nerve of the dislocated muscle. Implant. reinnervation fabrics is carried out by the apartment of end of sensible nerve of perceiving bed (or the transplant connected with him) in the hypodermic cellulose of skinning-fatty or shred.

The attempts of combination of getter. and implant. methods of sensible reinnervation fabrics were conducted in our clinic, that gives a good result in a postoperation period.

**Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia,**  
**Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024**

*Матеріал надійшов до редакції 19.05.05.*

© Богоутдінов І.А., Ткаченко В.П., Шкурупій Д.А.  
УДК: 616-089.844:615.211

## КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ БУТОРФАНОЛУ В ПРАКТИЦІ ЗАГАЛЬНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ ПРИ КОСМЕТИКО-ПЛАСТИЧНИХ ОПЕРАЦІЯХ

**Богоутдінов І.А., Ткаченко В.П., Шкурупій Д.А.**

Клініка косметичної та пластичної хірургії, м. Полтава

Міська клінічна поліклініка №3, м. Полтава

Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, м. Полтава

*В статті приводиться клінічний досвід використання буторфанолу в практиці загального обезболювання у пацієнтів клініки пластическої хірургії.*

Ключевые слова: буторфанол, общее обезболивание, пластическая хирургия.

Удосконалення медичних технологій, розробка оперативних доступів і хірургічних матеріалів дали поштовх до розвитку інвазивного напрямку косметології – пластичної хірургії. Перспективність практичного розвитку цього напрямку підтверджується швидким збільшенням клінік пластичної хірургії і ростом кількості пацієнтів цих медичних установ. Відтак, розвиток пластичної хірургії повинен базуватись на практичних підходах, які мають під собою наукове обґрунтування.

Значну частку у підвищенні якості оперативних косметологічних втручань має правильно організоване анестезіологічне забезпечення. Воно якісно відрізняється від проведення анестезії в інших галузях хірургії і має два основних проблемних питання. Перша проблема пов'язана з великим об'ємом і тривалістю операції, а також із зоною оперативного втручання, якою частіше за все є ділянки голови і шиї. Це призводить до того, що:

1 — анестезія при пластичних втручаннях триває, як правило - більше 1 години;

2 — унеможлиблюється використання місцевої анестезії;

3 — постає необхідність проведення загального знеболення із забезпеченням адекватної прохідності дихальних шляхів (інтубація трахеї, ларінгеальна маска).

Звідси постає питання організації тривалої комбінованої багатокомпонентної анестезії з відповідним моніторингом та корекцією дихання і гемодинаміки.

Другою проблемою є організація післянаркозного моніторингу. Оскільки пластичні втручання переважно проводяться в закладах, які за своєю суттю є поліклінічними, це вимагає організації післяопераційного спостереження в режимі „стаціонарів одного дня”. Особливостями такої системи є:

1 — необхідність якомога раннього виходу пацієнта з-під дії наркозних засобів і відновлення його здатності до самообслуговування;

2 — обмеження використання наркотичних анальгетиків, які можуть спричинити післянаркозну депресію дихання.

З вище наведених проблем випливає дилема вибору засобів анестезіологічного забезпечення оперативних втручань в пластичній хірургії, які з одного боку мають забезпечувати значний анальгетичний ефект під час і після операції, з іншого — сприяти скороченню післянаркозного сну і не викликати порушень гемодинаміки і дихання.

Одним з можливих напрямків вирішення даної дилеми можуть стати спроби застосування в анестезіологічній практиці при пластичних оперативних втру-

чаннях препаратів буторфанолу, відомих під торговими назвами „Морадол”, „Стадол”, „Бефорал”, „Торбутрол”. Ці препарати перевищують морфін за анальгетичною дією у 8-11 разів. Анальгетичний ефект буторфанолу обумовлений його здатністю змінювати сприйняття больових відчуттів шляхом агоністичної дії на капа-опіоїдні рецептори і часткової антагоністичної дії на міо-опіоїдні рецептори центральної нервової системи [2]. Застосування буторфанолу вигідно швидким початком дії (1-2 хв. при внутрішньовенному введенні), максимальним розвитком анальгезії к 5-8 хвилині і тривалим (3-4 години) часом знеболення. Не дивлячись на те, що буторфанол має певний пригнічуючий вплив на дихання пацієнта, ця дія має чіткий поріг, що отримало назву феномена плато: незначне пригнічення дихання при застосуванні буторфанолу в дозі до 2 мг не поглиблюється при повторних введеннях підтримуючої дози препарату [1, 3].

Метою даного дослідження стало клінічне визначення впливу препаратів групи буторфанолу на перебіг анестезії і після наркозного періоду у пацієнтів, яким були проведені косметико-пластичні оперативні втручання.

Завдання дослідження:

1 — визначити можливе зменшення доз препаратів загального знеболення в комбінації їх з препаратами буторфанолу.

2 — Визначити клінічні ефекти буторфанолу при його застосуванні під час проведення анестезії в пластичній хірургії.

3 — З'ясувати перебіг післянаркозного періоду в умовах використання буторфанолу під час анестезії.

### Матеріали та методи

Для досягнення сформульованої мети і завдань були проаналізовані медичні і наркозні карти 112 пацієнтів віком від 18 до 64 років, які були оперовані в клініках пластичної хірургії м. Полтави в період з 2000 по 2004 роки. Відбір медичної документації пацієнтів проводився за методом парної вибірки: були сформовані дві групи по 56 осіб в кожній, в яких пацієнти були компенсовані за функціональними показниками дихання, гемодинаміки, відповідали один одному за віком, статтю, характером проведеної операції. Відмінністю було використання препаратів буторфанолу під час анестезії в першій (основній) групі і відмова від його використання в другій (порівняльній) групі, де додатково використовувалась місцева анестезія лідокаїном. В якості препарату буторфанолу в даному дослідженні використовувався препарат Стадол® компанії „Bristol-Myers Squibb”. Всім хворим за 30 хв. до

операції внутрішньом'язово проводили премедикації за схемою: атропін 0,01 мг/кг + димедрол 0,3 мг/кг [4]. Відповідно до вимог парної вибірки організовувався і вибір засобів знеболення: у всіх пацієнтів був використаний кетамін, сібазон і один з препаратів-гіпнотиків (рис. 1); в 36 парних випадках (64,3% в кожній групі) був використаний дроперидол.

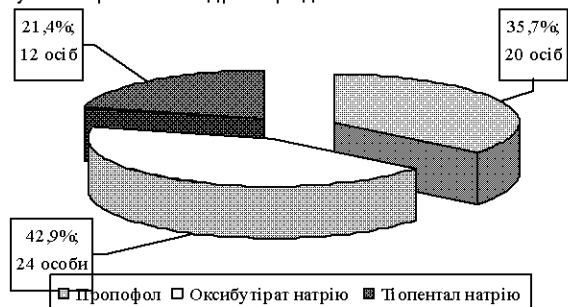


Рисунок 1. Використання препаратів з переважно снодійним ефектом в парних вибірках.

Реєструвались показники частоти серцевих скорочень (ЧСС), артеріального тиску (АТ) тривалість операції, час пробудження після операції, інтенсивність больових відчуттів пацієнта в післяопераційному періоді за даними 10-бальної візуально-аналогової шкали (ВАШ), клінічні особливості перебігу знеболення та післянаркозного періоду.

### Результати та їх обговорення

В таблиці 1 наведені порівняльні дані потреби у наркозних засобах в обох групах. Як свідчать ці дані, в групі пацієнтів яким застосовувався Стадол дози препаратів для наркозу були достовірно нижчими, ніж в групі порівняння, зокрема це стосується тіопенталу натрію, оксибутірату натрію і кетаміну.

Таблиця 1  
Дози наркозних препаратів, що були використані для проведення загального знеболення в обох групах (мг/кг маси тіла)

Препарати для наркозу	Основна група	Група порівняння
Оксибутірат натрію	51,5±4,9*	101,3±3,5
Тіопентал натрію	4,04±0,1*	9,82±0,1
Пропофол	5,8±0,5*	7,32±0,4
Сібазон	0,2±0,04	0,1±0,02
Кетамін	2,1±0,2*	3,6±0,1
Дроперидол	0,04±0,002	0,04±0,001

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно групи порівняння.

Як показав аналіз медичної документації, менша потреба в цих препаратах разом із настанням достатньої глибини анестезії досягалась використанням Стадолу уже в середній дозі 0,03±0,01 мг/кг маси тіла, хоча згідно анотації виробника вона може сягати 0,06 мг/кг маси тіла.

Ефект зменшення потреби в деяких наркозних засобах імовірно обумовлює меншу тривалість періоду відновлення свідомості після операції. Зокрема, це стосується кетаміну, метаболіти якого мають тривалу каталептогенну дію після припинення знеболюючого ефекту [4]. В основній групі тривалість відновного пе-

ріоду становила в середньому 17,2±1,5 хв., в той час, як в групі порівняння відновлення вербального контакту і м'язового тону тривало в середньому 27,4±2,7 хв. ( $p < 0,05$ ).

Результати дослідження впливу Стадолу на показники діяльності серцево-судинної системи наведені в таблиці 2. Наведені данні демонструють відсутність достовірних змін показників артеріального тиску як при застосуванні Стадолу, так і без нього. Це свідчить про стабільність гемодинаміки при застосуванні даного препарату.

Таблиця 2  
Функціональні показники серцево-судинної системи в порівнювальних групах

Показники	Основна група	Група порівняння
ЧСС, ударів за хв.	92,3±0,8*	87,4±1,1
Систолічний АТ, мм.рт.ст.	123,6±1,2	121,3±1,7
Діастолічний АТ, мм. рт.ст.	77,1±1,2	80,4±1,6

Примітка. \* -  $p < 0,05$  відносно групи порівняння.

Слід зазначити різницю середніх показників ЧСС в обох групах. Хоча абсолютні цифри ЧСС залежно від використання Стадолу здаються незначними, тим не менш при проведенні статистичних розрахунків різниця між ними виявилась статистично значимою. Ці дані збігаються зі свідченням інших авторів щодо можливого ускладнення при застосуванні Стадолу – розвитку тахікардії [2, 3].

Важливою рисою Стадолу є його тривалий анальгетичний ефект, який пролонгується в післяопераційне знеболення. За результатами оцінки больового синдрому у пацієнтів основної групи середній рівень болю

відповідав 3,5±0,2 бали ВАШ, в той час, як в групі порівняння цей показник склав 4,3±0,1 бали ВАШ ( $p < 0,05$ ).

Хоча перебіг анестезії і післянаркозного періоду з використанням у більшості пацієнтів основної групи був сприятливим, слід відзначити, що в 3 випадках (5,4%) були відмічені ускладнення, як могли бути пов'язані з використанням Стадолу: у 1-го пацієнта під час наркозу констатована тахікардія до 120 ударів за хв. при нормальних показниках артеріального тиску і відповідній передопераційній підготовці і в 2-х випадках виникла дисфорія в післянаркозному періоді.

### Висновки

Таким чином, використання препаратів буторфанолу під час знеболення в пластичній хірургії є перспективним напрямком анестезіологічного забезпечення. Доцільність використання цієї групи препаратів обґрунтовується швидким і тривалим знеболюючим ефектом, невеликою дією на системи дихання і гемодинаміки, здатністю знижувати дози препаратів, які застосовуються для ввідного наркозу і потенціювання

анестезії і скорочувати тривалість відновного періоду по закінченні операції.

### Література

1. Авруцкий М.Я., Смольников П.В., Мусихин Л.В. Стадол // Вестник интенсивной терапии, 1995.-№1.- С.51-53.
2. Авруцкий М.Я., Ширяев В.С., Смольников П.В. Морadol.-М.: Издательство стандартов, 1990.- 86 с.
3. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание.- М.: Медицина, 1997.- 280 с.
4. Руководство по анестезиологии / Под.ред. А.А. Бунятына.-М.: Медицина.-1994.-656 с.

### Summary

#### THE CLINICAL EXPERIENCE OF USE OF BUTORFANOL IN PRACTICE OF GENERAL ANAESTHESIA AT THE COSMETIC AND PLASTIC SURGERY

Bogoutdinov I., Tkachenko V., Shkurupiy D.

Key words: butorfanol, general anaesthesia, plastic surgery.

In clause the clinical experience of use of butorfanol in practice of general anaesthesia at the patients of clinics of plastic surgery is resulted.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia, Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 28.04.05.

© Воронцова Л.Л.

УДК 616.22-006.6-089:612.014.481:612.015

## ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ, ПРОШЕДШИХ КУРС КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Воронцова Л.Л.

Запорожская медицинская академия последипломного образования г. Запорожье

*У хворих на рак гортані після операційного лікування й курсу променевої терапії вивчено показники, що дозволяють провести оцінку окислювального стресу, рівень ендогенної інтоксикації, зокрема в системі антиоксидантного захисту та перекисного окислення ліпідів, окислювальної модифікації й дефрагментації білків плазми крові, а також продукти метаболізму низької та середньої молекулярної маси. Дослідження проводились з урахуванням часової динаміки через 1, 3 й 6 місяців з моменту проведення операції. Показано, що після проведення променевої терапії відмічаються значні метаболічні пошкодження, які утримуються на протязі тривалого часу.*

Ключові слова: окислювальний стрес, ендогенна інтоксикація, окислювальна модифікація білків, рак гортані

Известно, что в процессе роста опухоли, а также во время проведения специального лечения (в частности при лучевой терапии) у онкобольных развивается комплекс метаболических нарушений, который можно охарактеризовать как синдром эндогенной интоксикации [6]. При этом немаловажное значение приобретают такие процессы как свободно-радикальное окисление, которое занимает особое место среди факторов продукционной эндогенной интоксикации [2].

Свободно-радикальное окисление протекает непрерывно во всех тканях организма и является одним из компонентов нормального течения метаболических процессов. Значительное возрастание интенсивности и избыток продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) приводит к повреждению клеток и тканей организма с развитием окислительного стресса.

Традиционно считалось, что основной мишенью для активных форм кислорода (АФК) являются липиды клеток: входящие в состав липидов полиненасыщенные жирные кислоты. В последнее время появились работы, свидетельствующие о том, что окислительной модификации подвергаются не только липиды, но и белки. Ряд авторов указывают, что при раз-

витии окислительного стресса, т.е. при формировании в условиях неконтролируемой генерации активных форм кислорода, в первую очередь повреждаются белки в результате модификации аминокислот, что приводит к утрате их биологической активности.

Согласно современным представлениям одним из биохимических маркеров интоксикации и ее важнейшим патохимическим критерием являются неземинированные из организма конечные и промежуточные продукты обмена (так называемы среднемолекулярные пептиды). Степень их накопления в крови определяет тяжесть состояния больных.

Как показывают исследования ряда авторов [4, 5], большинство общепринятых лабораторных тестов, характеризующих синдром эндогенной интоксикации, являются малоинформативными. На наш взгляд, большой интерес представляет выявление информативности таких тестов как окислительная модификация белков (ОМБ) и фрагментация белков, а также определение уровня средних молекул (СММ) у больных с такой тяжелой патологией как рак гортани. При этой патологии происходит накопление в крови токсинов и нарушение процессов детоксикации, что обуславли-

вае тяжестя течения заболевания и снижает эффективность проводимой терапии.

Целью исследования явилось изучение показателей окислительной модификации и фрагментации белков, систем антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов (ПОЛ-АОС), уровня эндогенной интоксикации у больных раком гортани, особенности их проявления и выраженность с учётом временной динамики.

### Материалы и методы

В сравнительные исследования вошли 22 больных с морфологически подтвержденным диагнозом рака гортани категории T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Группу сравнения составили доноры и дооперационные больные.

Больным проводилось комбинированное лечение: операция и лучевая терапия. Лучевая терапия проводилась по методике дробного фракционирования (2 Гр 5 раз) в виде предоперационного курса (СОД 30 – 40 Гр) с продолжением ее после операции до СОД 65 – 70 Гр, либо в послеоперационном периоде (СОД до 60 Гр).

Для оценки процессов ПОЛ исследовалась сыворотка крови. Кровь брали из локтевой вены натощак утром. В качестве антикоагулянта использовали гепарин. Об интенсивности исследуемых процессов судили по уровню стабильных – диеновым конъюгатам (ДК) разных фракций (DD<sub>233/мл</sub>, DD<sub>273/мл</sub>) по Р.Кейтеу, малонового диальдегида (МДА), по реакции с тиобарбитуровой кислотой, а также по шиффовым основаниям (ШО). Интенсивность антиоксидантной системы оценивалась по активности ключевого антиоксидантного фермента – каталазы, а также по уровню эндогенных антиоксидантов – витаминов А и Е.

Оценку окислительной модификации белков сыворотки крови проводили с помощью реакции с 2, 4-динитрофенилгидрозином. Степень дефрагментации белков сыворотки крови определяли по методу Дубининой Е.Е. Для инициации окислительной модификации использовали среду Фентона.

Определение уровня СММ проводились по методу М.Я.Малаховой в двух биологических средах: плазме и эритроцитах. Кровь брали в гепаринизированные пробирки из локтевой вены, натошак. После осаждения крупномолекулярных белковых молекул 15% р-ром трихлоруксусной кислоты измеряли оптическую плотность супернатанта на СФ-46 в интервале волн от 242 до 306 нм [7]. Рассчитывали коэффициент эндогенной интоксикации (К).

Статистическую обработку полученного материала оценивали с помощью программы Biostat.

### Результаты и их обсуждение

У всех обследованных нами больных раком гортани до операции наблюдалось как внутрисистемный, так и межсистемный дисбаланс показателей ПОЛ и АОС. Отмечено достоверное повышение уровня ДК-фракции DD<sub>273/мл</sub>, а также МДА, соответственно на 50% и 47%, что свидетельствует о значительной активации ПОЛ в мембранах на фоне уменьшения содержания шиффовых оснований на 24% по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Наблюдалось также повышение активности каталазы на 61% на фоне снижения уровня неферментативных антиоксидантов – растворимых витаминов: ретинола на 25% и токоферола на 29%. Компенсаторное повышение активности каталазы не оказало заметного влияния на величину агрессивных продуктов метаболизма кислорода (табл. 1).

Таблица 1  
Динамика показателей ПОЛ-АОС у больных раком гортани, получавших лучевую терапию (M±m)

показатели	доноры n=15	до операции n=22	период исследования		
			1 мес. n=22	3 мес. n=22	6 мес. n=22
DD <sub>233/мл</sub>	4,9±0,4	4,9±0,2	6,8±0,5	8,2±0,3***	9,2±0,9***
DD <sub>273/мл</sub>	0,8±0,1	1,2±0,2	1,2±0,1	1,7±0,1*	1,9±0,1*
МДА мкмоль/л	10,5±0,4	15,5±0,5*	10,7±0,4	10,5±0,2	10,0±0,7
ШО у.е.	7,1±0,2	5,4±0,2	11,7±1,8***	10,5±0,6**	5,6±0,4
каталаза мкат/л	21,6±3,8	34,9±4,1*	29,3±3,2*	21,4±1,1**	19,6±1,8**
Vit A мкмоль/л	2,4±0,1	1,8±0,1	1,7±0,1*	1,9±0,1	2,6±0,2**
Vit E мкмоль/л	19,0±0,7	13,3±0,5*	12,0±0,6*	14,5±0,8	16,0±0,5

\* - достоверная разница относительно группы доноров (p<0,05)

\*\* - достоверная разница относительно дооперационных показателей (p<0,05)

Через 1 месяц после проведения хирургического вмешательства и начала курса лучевой терапии отмечалось достоверное повышение уровня ДК-фракции DD<sub>233/мл</sub>, DD<sub>273/мл</sub> и шиффовых оснований на 38%, 50% и 64% соответственно, в то время как уровень МДА соответствовал значениям доноров.

Антиоксидантная защита осуществлялась путем компенсаторного повышения уровня каталазы, превышающий уровень доноров на 35%. При этом было отмечено снижение содержания неферментативных антиоксидантов на 30% и 33% соответственно.

Через 3 месяца уровень ДК-фракций DD<sub>233/мл</sub> и DD<sub>273/мл</sub> продолжал повышаться и составил 67% и 112% соответственно. Показатели МДА не менялись

и наметилась тенденция к снижению содержания шиффовых оснований.

Состояние системы АОС через 3 месяца характеризовалось нормализацией уровня каталазы и ретинола, что практически соответствовало значениям доноров.

Обращает на себя внимание четкая тенденция к увеличению количества витамина Е на 27%.

Спустя 6 месяцев уровень ДК-фракции DD<sub>233/мл</sub> и DD<sub>273/мл</sub> превысил контрольные значения на 87% и 137% соответственно при нормализации МДА и количества шиффовых оснований. Активность каталазы снизилась на 10%. Причиной снижения активности каталазы в условиях оксидантного стресса (как след-

ствие лучевой терапии) является окислительная модификация белков, которая происходила в результате действия на ферменты избытка активных форм кислорода и приводила к частичной утрате ими каталитических свойств.

Отмечалось увеличение уровня антиоксидантной насыщенности за счет жирорастворимой фракции (витамины А и Е) на 43% и 19% соответственно, что являлось статистически достоверной. В данном случае повышение уровня витамина Е, происходящее на фоне истощения функциональных возможностей ферментативных антиоксидантов, направлено на защиту ядерного хроматина и ДНК клеток от токсических продуктов ПОЛ, что является компенсаторно-приспособительной реакцией.

Так как продукты ПОЛ обладают способностью создавать ковалентные связи с аминокислотными группами белков и тем самым дополнительно втягивать

их в процессы окисления, то следующим этапом нашего исследования являлось изучение окислительной модификации белков (ОМБ) сыворотки крови. У онкобольных ОМБ является одним из ранних индикаторов поражения тканей при свободно-радикальной патологии, так и более надежным маркером окислительного поражения тканей, чем ПОЛ. Поскольку продукты ОМБ являются более стабильными, чем продукты ПОЛ, ОМБ подвергаются в первую очередь металло-ферменты, которые имеются в активном центре металло-связывающего участка и содержат ионы металлов со сменной валентностью (в частности – каталазы).

В группе онкобольных до операции наблюдалось повышение уровня ОМБ как за счет альдегидных, так и карбоксильных групп на 26% и 29% соответственно по отношению к группе доноров (табл. 2).

Таблица 2  
Динамика показателей окислительной модификации белков плазмы крови у больных раком гортани после лучевой терапии ( $M \pm m$ )

показатели	доноры n=15	до операции n=22	лучевая терапия (n=22)		
			1 мес	3 мес	6 мес
270 нм на 1 мг белка	427,3±14,5	561,5±49,8*	622,4±32,5*	506,0±91,4	542,4±50,4
363 нм на 1 мг белка	464,0±11,2	612,0±64,7*	570,2±53,2*	564,2±108,5	603,0±64,6*

\* - достоверная разница относительно группы доноров ( $p<0,05$ )

Степень ОМБ плазмы крови в группе онкобольных, получавших лучевую терапию, через 1 месяц после операции была выше, чем в группе доноров на 31% и 31% (270 нм и 280 нм). Через 3 месяца появилась тенденция к снижению, а через 6 месяцев показатели были ниже дооперационных на 18% и 21% соответственно.

Известно, что окислительная деструкция белков связана с изменением их структурной организации,

которая сопровождается фрагментацией с образованием низкомолекулярных компонентов или агрегацией белковых молекул с необратимыми изменениями.

Нами установлено достоверное увеличение продуктов дефрагментации белков в результате металл-катализируемого окисления (при всех длинах волн) у больных до операции, что составляет 54%, 60% и 105% по отношению к группе доноров соответственно (табл. 3).

Таблица 3  
Динамика степени дефрагментации металл-катализируемых белков плазмы крови у больных раком гортани после лучевой терапии ( $M \pm m$ )

показатели	доноры n=15	до операции n=22	лучевая терапия (n=22)		
			1 мес	3 мес	6 мес
254 нм на 1 мг белка	1,5±0,01	1,3±0,1*	1,5±0,03	1,6±0,6	1,2±0,5*
270 нм на 1 мг белка	0,3±0,007	0,5±0,03*	0,6±0,01*	0,6±0,02*	0,5±0,02*
380 нм на 1 мг белка	0,2±0,002	0,3±0,03	0,4±0,07*	0,4±0,05*	0,4±0,01*

\* - достоверная разница относительно группы доноров ( $p<0,05$ )

Более выраженный характер эти изменения носили у больных, прошедших курс лучевой терапии: через 1 месяц содержание продуктов дефрагментации повысилось на 75%, 84% и 144%, через 6 месяцев отмечалось достоверное снижение количества продуктов деструкции белка на 44%, 72% и 116% по отношению к группе доноров.

Эндогенная интоксикация представляет собой патологический процесс, сопровождающий образование и накопление в организме веществ, обладающих токсическими свойствами. По общему мнению, СММ является одним из универсальных маркеров, наряду с ОМБ и фрагментацией белков, отражающим уровень белкового метаболизма.

Так, у больных на дооперационном этапе уровень СММ в плазме и эритроцитах превышал значения доноров на 74% и 66% соответственно. Величина каталитического пула плазмы – показатель, коррелирующий с клинической картиной эндогенной интоксикации, – значительно превышал показатели доноров, что свидетельствовало о выраженных метаболических нарушениях у данного контингента больных.

Через 1 месяц после операции на фоне лечения лучевой терапией содержание СММ в плазме выросло на 269%, К – на 100%, а уровень каталитического пула плазмы на 157%, что соответствует 3 фазе эндоинтоксикации, то есть обратимой декомпенсации систем и органов (табл. 4).

По истечению 3-х месяцев наметилась тенденция к снижению исследуемых показателей эндогенной интоксикации, а через 6 месяцев уровень СММ плазмы и эритроцитов снизился в 2 и 1,7 раза, уровень катаболического пула плазмы в 1,5 раза по сравнению с началом лечения, то есть наметился переход из 3 во 2 фазу эндоинтоксикации. Повторные лабораторные

исследования уровня эндотоксемии после проведенного курса лечения не выявили полной нормализации уровня систем в крови больных, т.о. после проведенного курса лучевой терапии отмечались выраженные метаболические нарушения, которые сохранялись длительное время после окончания лечения.

Таблица 4  
Показатели эндогенной интоксикации у больных раком гортани, получавших лучевую терапию ( $M \pm m$ )

показатели	доноры n=15	больные раком гортани (n=22)			
		до операции	1 мес	3 мес	6 мес
СММ пл.у.е.	11,1 $\pm$ 0,75	19,4 $\pm$ 0,05	41,6 $\pm$ 0,06***	29,1 $\pm$ 0,07*	24,7 $\pm$ 0,02
СММ эр.у.е.	19,0 $\pm$ 0,52	31,7 $\pm$ 0,27*	27,3 $\pm$ 0,01*	26,9 $\pm$ 0,04	25,5 $\pm$ 0,01
К (пл./эр)	0,58 $\pm$ 0,01	0,63 $\pm$ 0,05	1,5 $\pm$ 0,08***	1,2 $\pm$ 0,02*	0,97 $\pm$ 0,02
Велич. катабол. пула плазмы у.е.	6,6 $\pm$ 0,04	11,8 $\pm$ 2,5*	17,3 $\pm$ 3,1*	17,0 $\pm$ 4,3*	16,5 $\pm$ 1,8*

\* - достоверная разница относительно группы доноров ( $p < 0,05$ )

\*\* - достоверная разница относительно дооперационных больных ( $p < 0,05$ )

### Выводы:

1. Исследуемые показатели могут служить диагностическими критериями выраженности процессов эндогенной интоксикации у больных раком гортани.
2. На основании сроков нормализации уровней показателей эндогенной интоксикации и окислительного стресса можно определить сроки окончательной коррекции патологии.

### Литература

1. Дубинина Е.Е. Активные формы кислорода и их роль в развитии оксидантного стресса // Фундамент, и прикладные аспекты современной биохимии: сб. научн. трудов. – С-Пб. – 1998. – Т.2. – С. 386 – 398
2. Химкина Л.Н., Добронина Н.А., Копытова Т.О. Значение эндогенной интоксикации при хронических дерматозах. Методы коррекции // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – №2. – С. 40 – 43

3. Дубініна О.Ю. Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків // Медична хімія. – 2001. – №2. – С. 5 – 12
4. Григор'єва Н.П., Яремий 1.М., Мецишин І.Ф. Окислювальна модифікація білків та активність деяких ферментів крові щурів за умов опромінення та дії настоянки арніки гірської // Медична хімія. – 2000. – №1. – С. 70 – 72.
5. Мецишин І.Ф., Польовий В.П. Механізм окислювальної модифікації білків // Буковинський мед. вістн. – 1999. – №1. – С. 158 – 168.
6. Рябов Г.А., Азизов Ю.М., Пасечник И.Н. и др. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 4. – С. 4 – 7.
7. Келина Н.Ю., Васильков В.Г., Беручко Н.В. Методология доказательной биохимической оценки развития эндотоксикоза // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 13 – 17.

### Summary

DEPARTMENT OF CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS OF THE ZAPOROZHIAN MEDICAL ACADEMY FOR  
ADVANCED POSTGRADUATE EDUCATION  
L.L. Vorontsova

Key words: the larynx cancer, combined therapy, radiotherapy, oxidative stress, endogenous intoxication, oxidative modification and defragmentation of blood serum proteins

Indexes of oxidative stress and endogenous intoxication at patients with the larynx cancer after courses of the combined therapy

Indexes, characterising oxidative stress, level of endogenous intoxication, in particular LPO-AOS, oxidative modification and defragmentation of blood serum proteins, and also products of metabolism of low and middle molecular weight had been studied at patients with the larynx cancer after surgical treatment and courses of radiotherapy.

Researches were conducted taking into account a temporal dynamics through 1, 3 and 6 months from the moment of conducting of operation. It is shown, that after the conducted therapy the expressed metabolic violations saved during great while are marked.

Medical Academy Post-Graduate Education, Zaporoghie

Матеріал надійшов до редакції 27.05.05.

© М.С. Скрипніков, В.І. Митченко, І.А. Колісник, А.І. Панькевич, О.Б. Горбаченко  
УДК 616.834-002.152:615.012.41

## ПЕРСПЕКТИВИ ТА ПРОБЛЕМИ ЗАСТОСУВАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ СТОVBУРОВИХ КЛІТИН В ЛІКУВАННІ ВЕГЕТАТИВНИХ ГАНГЛІОНІТІВ ГОЛОВИ

**М.С. Скрипніков, В.І. Митченко, І.А. Колісник, А.І. Панькевич, О.Б. Горбаченко**

Українська медична стоматологічна академія м. Полтава.

*В работе проанализированы преимущества использования эмбриональных стволовых клеток и их свойства. Предложено использование трансплантации криоконсервированных стволовых клеток для лечения вегетативных ганглионитов головы. Для достижения максимального эффекта трансплантации, разработаны и обоснованы методы наиболее точного подведения трансплантата к узлу в зависимости от его топографо-анатомического расположения. Проведено лечение 14 больных вегетативными ганглионитами головы путем трансплантации эмбриональной нервной ткани. Наблюдение за пациентами на протяжении 12 месяцев позволило сделать вывод, что трансплантация эмбриональной нервной ткани может быть предложена в клиническую практику как эффективный метод лечения вегетативных ганглионитов головы.*

Ключевые слова: вегетативные ганглиониты, трансплантация, криоконсервированные стволовые клетки.

Захворювання вегетативних вузлів голови, за даними Яворської Є.С. [10], становлять 75 % випадків серед існуючих патологічних синдромів обличчя. Клінічна картина вегетативних гангліонітів дуже поліморфна, що зумовлено топографо-анатомічними та функціональними особливостями периферичного відділу вегетативної нервової системи [3]:

- 1) вегетативні ганглії, нерви та сплетення розташовані на невеликій площі;
- 2) існує велика кількість анастомозів між вегетативними та соматичними утворами;
- 3) п'ять пар вегетативних вузлів голови (війковий, крилопіднебінний, вушний, нижньощелепний та під'язиковий) анатомічно і функціонально пов'язані між собою та з верхнім шийним симпатичним вузлом, який є колектором периферичного відділу вегетативної нервової системи голови.

Така складна структура призводить до того, що у клінічній картині виявляються симптоми подразнення як сегментарного, так і надсегментарного відділів вегетативної нервової системи.

Запропоновані методи лікування гангліонітів носять переважно симптоматичний характер, не завжди позбавляють хворих від рецидивів захворювання, а інколи при безуспішності лікування спеціалісти вдаються до деструкції вузлів.

Необхідність удосконалення консервативних методів лікування вегетативних гангліонітів, багаточисленні спостереження та публікації авторів різних спеціальностей щодо застосування кріоконсервованих стовбурових клітин змусили нас проаналізувати можливості та перспективи їх використання для лікування названих захворювань.

Останніми роками метод клітинної та тканинної трансплантації набув широкого застосування в різних галузях медицини.

Ембріональні стовбурові клітини є плюрипотентними та не спеціалізованими, вони здатні до самовідтворення і трансформації в спеціалізовані клітини [9]. Крім того, клітини і тканини, особливо ембріонального походження, мають високу активність за рахунок умісту факторів росту, цитокінінів, гормонів, ферментів, що обумовлює їх високий терапевтичний ефект. Біологічно активні сполуки стимулюють у реципієнтів ре-

генеративні процеси, підвищують опірність організму, стимулюють імунологічні реакції.

До переваг ембріофетоплацентарної трансплантації відносять [4]:

- 1) можливість пересадки з позитивним результатом живих клітин і тканини без визначення гістосумісності;
- 2) ембріональний і фетальний матеріали містять, в основному, бластні і стовбурові клітини з великою можливістю проліферації, утворення міжклітинних контактів;
- 3) завдяки бластним популяціям мезенхімальної та сполучної тканин, останні дають комплекс стимулюючих регенерацію біологічних утворень;
- 4) ембріональні клітини і тканини володіють здатністю диференціюватися у відповідності із закладеною генетичною інформацією;
- 5) імплантація ембріональних і плодових тканин, в порівнянні з дорослими, ефективніша за рахунок утворення великої кількості росткових центрів, кожна клітина при сприятливому оточенні може дати довгоживучий росток функціональної тканини, здатний до самооновлення;
- 6) завдяки використанню ембріональними клітинами гліколізу, вони володіють вираженою стійкістю до гіпоксії.

Особливий інтерес становлять експериментальні [1] та клінічні роботи [5,8], в яких отримані позитивні результати щодо застосування ембріофетоплацентарних клітин для лікування уражень периферичної нервової системи. Доведено, що пересаджені клітини і тканини зберігають свою життєздатність, а їх клітинні елементи продовжують диференціюватись до зрілих нейронів та глії.

Метою даного дослідження стало розробити найоптимальніші шляхи підведення трансплантованого матеріалу до вузлів в залежності від їх топографо-анатомічних особливостей.

Для досягнення максимального ефекту трансплантації, ми запропонували найбільш точне підведення ембріональних стовбурових клітин до вузлів з урахуванням їх топографо-анатомічного положення та особливостей будови черепа реципієнта.

### Матеріали та методи

Об'єктом дослідження стали 14 хворих з вегетативними гангліонітами голови при безуспішності загальноприйнятих методів лікування. Так, з крилопіднебінним гангліонітом було 7 хворих, 4 – з гангліонітом вушного вузла і 3 – з гангліонітом під'язикового і підщелепного вегетативних вузлів. Вік хворих коливався від 32 до 72; страждали вони протягом 1-10 років та приймали симптоматичну терапію.

Для дослідження застосовували загальноклінічні методи – з'ясування скарг пацієнтів, анамнезу захворювання, огляд, пальпацію, перкусію, визначення чутливості шкіри, наявності больових точок. Як диференційну ознаку в діагностиці крилопіднебінного гангліоніту використовували змазування слизової оболонки порожнини носа 10% розчином лідокаїну під час больового нападу, що у випадку гангліоніту призводило до стихання болю. Діагностичною ознакою гангліоніту вушного вузла є припинення нападу у разі внутрішньошкірного введення 2% розчину новокаїну попереду зовнішнього слухового проходу. Основною диференційною ознакою гангліоніту під'язикового та піднижньощелепного вузлів є виникнення больових пароксизмів від уживання великої кількості їжі за відсутності об'єктивних ознак конкрементозного сіаладеніту. При цьому, під час больових нападів, що можуть тривати від 5-10 хвилин до 1 години, у хворих виникає відчуття напруги і розпирання нижньої губи та язика, які супроводжуються гіперсалівацією.

Крім того, використовували спеціальні методи дослідження: рентгенографію, дистанційну інфрачервону термографію, ультразвукове дослідження.

Матеріалом для трансплантації стала ембріональна нервова тканина 8-10 тижнів гестації, одержана в інституті кріобіології і кріомедицини НАН України (м. Харків).

### Результати та їх обговорення

При ураженні вегетативних вузлів голови, більш часто носить нападоподібний характер пароксизмального типу: напади спостерігаються протягом годин, діб, тижнів. При цьому характерним є вихід больової хвили за межі зон анатомічної іннервації гілок трійчастого нерва. З боку ураження того чи іншого вегетативного вузла голови часто спостерігається набряк м'яких тканин обличчя, слизової оболонки порожнини рота, язика. Характерним для неврологічних синдромів вегетативних вузлів голови є наявність типових секреторних порушень: при ураженні крилопіднебінного вузла – виникає слюзо-, слино-, ринотеча; ураженням вушного вузла, під'язикового та піднижньощелепного характерна гіперсалівація.

Трансплантацію проводили в залежності від локалізації гангліоніту, типу черепа реципієнта та припустимого топографо-анатомічного розташування вузла.

Так, при лікуванні крилопіднебінного гангліоніту, найоптимальнішим є модифікований шлях підвилично-крилопіднебінної анестезії біля крилопіднебінної ямки за Вайсблатом, запропонований Рибалко Т.І. [7]. Модифікація полягає у додатковому нахилі голки вгору або вниз на 10°, що зумовлено типом черепа реципієнта та припустимим розташуванням крилопіднебінного вузла у однойменній ямці. Згідно даних Рибалко Т.І., у людей із брахіцефалічною будовою черепа вузол розташовується ближче до задньої стінки крило-

піднебінної ямки, тому найбільш точним є введення голки у верхніх її відділах. У людей із доліхоцефалічною формою голови – ближче до передньої стінки, і найбільш точним є введення голки в нижніх відділах крилопіднебінної ямки. Під час проведення трансплантації основним орієнтиром залишалася латеральна пластинка крилоподібного відростка основної кістки, а місцем вколу слугувала середина трагоорбітальної лінії.

Що до вушного вегетативного вузла, то спостерігається два його положення відносно овального отвору і нижньощелепного нерва [2]. У осіб з брахіцефалічною формою голови і хемопрозопічною формою обличчя вушний вузол займає задньо-верхнє положення, у доліхоцефалів з лептопрозонічною формою лица він займає передньо-нижнє положення. Тому, для максимально точного підведення трансплантату до вушного вегетативного вузла ми запропонували модифікацію центральної анестезії нижньощелепного нерва за Вайсблатом у підкроневій ямці. Модифікація полягає у додатковому нахилі голки вгору або вниз на 10° в залежності від будови черепа реципієнта та припустимого розташування вузла. Орієнтиром для проведення анестезії залишається латеральна пластинка крилоподібного відростка основної кістки, а місцем вколу – середина трагоорбітальної лінії.

При ураженні під'язикового та підщелепного вегетативних вузлів трансплантацію проводили на рівні останнього моляра під слизову оболонку під'язикової ділянки в найглибшій частині щелепно-язикового жолобка, так як вузол розташовується на латеральній поверхні під'язикової слинної залози над язиковим нервом [6].

Лікування здійснювали шляхом ін'єкції 1,8 мл суспензії, яка вміщувала 60-80 млн. клітин в 1 мл. Підготовка до трансплантації полягала у розморожуванні суспензії та доведенні її до температури тіла. Трансплантацію проводили за допомогою шприца.

За хворими спостерігали протягом 12 місяців. Так, на другий після трансплантації день хворі не відмічали ніяких змін. Через два тижні усі хворі відмічали покращення стану, зменшення частоти пароксизмальних нападів та інтенсивності больових відчуттів, вегетативних проявів. Подальше спостереження виявило зростання ефекту трансплантації. Через 6 місяців прояви захворювання зникли у 12 хворих. У 2-х хворих відмічались больові напади з незначними вегетативними реакціями. Їм було запропоновано повторну трансплантацію, після якої через 2 тижні больові напади зникли.

### Висновок

Таким чином, трансплантація кріоконсервованих стовбурових клітин виявилась високоефективною у лікуванні уражень вегетативних нервових вузлів. Застосування цієї методики дозволило досягнути тривалого і стабільного результату протягом річного терміну спостереження. Доцільне впровадження запропонованої технології в практику охорони здоров'я.

### Перспективи подальших досліджень

Планується дослідити віддалені результати лікування хворих з патологією вегетативних нервових вузлів шляхом трансплантації кріоконсервованих стовбурових клітин людини, вивчити стан клітинного, гу-

морального та неспецифічного імунітету у хворих на всіх етапах лікування.

### Література

1. Вплив трансплантації ембріональної нервової тканини на регенерацію периферичних нервів / В.І. Цимбалюк, М.М. Сулій, Б.М. Лузан і ін. // Бюлетень УАН. – 1998. – № 7. – С. 17-21.
2. Горбаченко О.Б. Топографія, зв'язки та структурна організація вушного вегетативного вузла у людей зрілого та похилого віку: Автореф. дис...к. мед. н. / Харк. мед. ун-т. – Харків, 2004. – 21 с.
3. Грицай Н.М., Кобзиста Н.О. Нейростоматологія. – К.: Здоров'я, 2001. – 144 с.
4. Грищенко В.И. Клеточная и тканевая трансплантация // Лікування та діагностика. – 2001. – № 3. – С. 14-18.
5. Іваницька О.С. Можливості трансплантації ембріональної нервової тканини в лікуванні травматичних уражень

- лицевого нерва // Трансплантологія. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 151-153.
6. Половик О.Ю. Топографія, структура та зв'язки під'язикового вегетативного вузла у осіб похилого та старечого віку: Автореф. дис...к. мед. н. / Харк. мед. ун-т. – Харків, 2005. – 19 с.
7. Рыбалко Т.И. Различия во внешнем строении крыло-небного узла у лиц зрелого и пожилого возраста: Автореф. дис...канд. мед. н. / Харьк. мед. ин-т. – Харьков, 1992. – 20 с.
8. Салогуб Т.В. Перспективи трансплантації ембріональних клітин в лікуванні хворих невралгією трійчастого нерва периферійного ґенезу // Трансплантологія. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 184-185.
9. Трансплантација клітин та тканин в Україні / І.С. Турчин, О.С. Ларін, І.І. Дроздович, Л.М. Сидоренко // Трансплантологія. – 2003. – Т.4, №1. – С. 190-192.
10. Яворская Е.С. Диагностика, клиника и лечение вегетативных ганглионитов головы // Методические рекомендации МЗ УССР. – Киев, 1988. – 117 с.

### Summary

#### PERSPECTIVES AND PROBLEMS OF APPLICATION OF CRYOPRESERVED STEM CELLS IN TREATMENT OF VEGETATIVE GANGLIONITISES OF THE HEAD

Skrypnikov N.S., Mitchenok V.I., Kolesnik I.A., Pankevych A.I., Gorbachenko O.B.

Key words: vegetative ganglionitises, transplantation, cryopreserved stem cells.

In the work there were analyzed the advantages of application of embryonic stem cells and their properties. There was proposed the use of transplantation of cryopreserved stem cells for the treatment of vegetative ganglionitises of the head. To achieve maximal effect of transplantation there were worked out and grounded the methods of the most precise of bringing up of a transplantant to the ganglion depending on its topographo anatomical position.

There was conducted the treatment of 14 patients suffered from vegetative ganglionitises of the head by transplantation of embryonic nervous tissue. The observation for the patients for the period of 12 months allowed to come to the conclusion that the embryonic nervous tissue transplantation may be proposed into clinical practice as an effective method of vegetative ganglionitises of the head treatment.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia,  
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 2.06.05.

## ПРОБЛЕМЫ СТОМАТОЛОГИИ

© П.И. Ткаченко, Н.И. Задоя  
УДК 616.314-089-053.37.6:616.8

### АКУПРЕССУРА, КАК СПОСОБ ПРЕМЕДИКАЦИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ У ДЕТЕЙ\*

Ткаченко П.И., Задоя Н.И.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

*З метою забезпечення зниження рівня сенсорного сприйняття і усунення несприятливих реакцій вегетативної нервової системи велике значення має вживання нових способів премедикації. Серед цих способів в клініці все ширше використовують різні методи рефлексаналгезії, одним з яких є точковий масаж. В статті приведені результати дослідження використаних як комплексу акупресури, седативної підготовки дітей до оперативного стоматологічного втручання.*

Ключові слова: дитяча стоматологія, седативна підготовка, акупунктура, ступінь тривожності, психоемоційна напруга.

Стрессовое состояние ребенка, обусловленное страхом перед вмешательством и болью, во многих случаях, к неэффективности местного обезболивания [13, 15]. Существует большое количество разнообразных методик, которые влияют на психоэмоциональное состояние детей. Наиболее эффективным считают применение психофармотерапии, т.е. психотерапии на фоне действия фармакологических препаратов, таких как транквилизаторы, нейролептики, антидепрессанты с седативным влиянием [10, 15]. Однако, применение в детской стоматологии выше указанных препаратов не всегда возможно [8].

С целью обеспечения, снижения уровня сенсорного восприятия и устранения неблагоприятных реакций вегетативной нервной системы (ВНС) большое значение имеет применение новых способов премедикации. В качестве такого метода в клинике все шире используют различные методы рефлексаналгезии [4, 9], одним из которых является точечный массаж. Принцип его применения заключается в механическом воздействии на кожные поверхности тела в области расположения биологически активных зон (точек акупунктуры), в результате избирательного стимулирования данных точек происходит целенаправленный сдвиг в функциональном состоянии ВНС и иннервируемых ею органов и тканей [9, 11]. Акупресура проста в исполнении, не требует специального оборудования, инструментария, что и обуславливает перспек-

тивность ее применения в детской хирургической стоматологии.

Цель нашего исследования – использование акупресуры как основного седативного метода влияния на детей, которые имели ощущение страха разного уровня перед хирургическим стоматологическим вмешательством на амбулаторном приеме.

#### Материалы и методы

Обследовано 90 детей в возрасте 7-11 лет без сопутствующей соматической патологии, находившихся на амбулаторном приеме хирурга-стоматолога непосредственно в кабинете, перед началом оперативного вмешательства и 42 ребенка контрольной группы при проведении планового стоматологического осмотра в общеобразовательной школе №36 города Полтавы.

Регистрация эмоционального состояния проводилась по упрощенному варианту цветового теста Люшера (ЦТЛ) в двух выборках [7]. Результаты тестирования заносили в ПЭОМ и подсчитывали количественные показатели ЦТЛ: фактор тревожности (ФТ), показатель вегетативного тонуса (ПВТ) [1].

Для оценки уровня стрессовой реакции и эффекта премедикации использовали следующие показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС), уровень систолического и диастолического давления (САД и ДАД соответственно), вегетативный индекс Кердо (ВИК) [2].

\* Работа является фрагментом научно-исследовательской темы «Механизмы повреждения зубочелюстной системы, резистентность организма и обоснование способов профилактики, терапии и реабилитации основных стоматологических заболеваний» (государственный регистрационный №0197018550).

Объектом биохимических исследований служила ротовая жидкость, в которой определяли концентрацию  $K^+$ ,  $Na^+$  [14], уровень кортизола, используя набор 4-10-67100.

Результаты обрабатывались с помощью вариационно-статистического анализа по методу Стьюдента-Фишера [3].

Исходя из полученных нами ранее данных [12], что психоэмоциональное состояние ребенка, в большей мере, зависит от типа вегетативной регуляции нервной системы, все пациенты были разделены на три группы:

Низкая степень тревожности или устойчивые – 30 детей (33%).

Средняя степень тревожности – 29 детей (32%).

Высокая степень тревожности или неустойчивые – 31 ребенок (35%).

В качестве седативной подготовки использовали комплекс акупунктуры. Прессацию производили в точках: Ин-цзяо (VG 28), Чен-цзян (VC 24), Ди-цян (E 4), Хе-чу (G 14), Си-мень (MC 4), Ней-гуань (MC 6), Чжи-чи (G 7), Вай-нуань (TR 5), AP 1, AP 7 [8, 9].

В зависимости от степени психоэмоционального напряжения данный комплекс использовали следующим образом: при низкой и средней степенях тревожности влияние на точки проводили одну-две минуты постоянного давления, которое нарастало постепенно, при высокой тревожности акупунктуру проводили прессацией вышеперечисленных точек до 5 минут.

Длительность применения данной схемы колебалась от 15 до 30 минут.

### Результаты и их обсуждение

В результате проведенной нами работы, установлено, что в условиях острого эмоционального стресса, в группе детей с низкой степенью тревожности в предоперационный период отмечалось повышение ФТ до  $4,5 \pm 0,8$  ( $p < 0,001$ ) ед., при симпатическом влиянии ВНС. Наблюдалось незначительное повышение значений систолического и диастолического давления, а также ЧСС в 1,1 раза. Показатель ВИК увеличивался в 1,2 раза по сравнению с контрольной группой. В ротовой жидкости определялось достоверное снижение количества  $K^+$  в 1,6 раза, при несущественном повышении  $Na^+$ . Уровень кортизола был достоверно выше контроля в 1,9 раза.

У пациентов данной группы, после использования акупунктуры, ФТ снижался до нуля и был аналогичен значению в контрольной группе, при этом наблюдалось незначительное повышение симпатического тонуса. Уровень САД имел незначительную тенденцию к снижению, тогда как ДАД уменьшилось до значений контрольной группы (табл. 1). ЧСС достоверно было ниже в 1,1 раза по сравнению с показателями, которые были получены на момент обращения, а значение ВИК – в 1,3 раза. В ротовой жидкости наблюдалось достоверное повышение количества  $K^+$  в 1,2 раза и снижение уровня  $Na^+$  и кортизола соответственно в 1,2 и 1,5 раза.

Таблица 1  
Показатели центральной гемодинамики и биохимического состава ротовой жидкости у детей с низкой степенью тревожности

Группы наблюдения	Показатели						
	САД, мм.рт.ст	ДАД, мм.рт.ст.	ЧСС, мин.	ВИК	К, ммоль/л	Na, ммоль/л	Кортизол, нмоль/л
Контрольная группа, n=42	$90,2 \pm 1,8$	$65,0 \pm 1,2$	$81,0 \pm 1,7$	$20,0 \pm 1,5$	$12,8 \pm 0,7$	$30,9 \pm 1,7$	$0,28 \pm 0,04$
Основная, n=30 (использование акупунктуры)	до	$94,6 \pm 1,3$	$69,5 \pm 1,0^*$	$91,8 \pm 0,5^*$	$24,3 \pm 0,8$	$10,0 \pm 0,1^*$	$38,2 \pm 0,2^*$
	после	$91,8 \pm 2,2$	$65,0 \pm 1,2^{**}$	$80,5 \pm 2,2^{**}$	$19,3 \pm 1,7^{**}$	$12,3 \pm 0,2^{**}$	$31,04 \pm 1,6^{**}$

\*  $p < 0,05$  (относительно основной группы и контрольной)

\*\*  $p < 0,05$  (относительно до использования акупунктуры и после)

У детей со средней степенью тревожности на момент обращения ФТ равнялся  $9,17 \pm 1,9$  ( $p < 0,001$ ), при повышенном симпатическом тонусе ВНС. Показатели САД, ДАД и ЧСС достоверно увеличивались в 1,2 раза. Значение ВИК имело тенденцию к незначитель-

ному повышению. По сравнению с контрольной группой в ротовой жидкости уровень  $K^+$  снижался, а  $Na^+$  увеличивался в 1,4 раза, при этом уровень кортизола возрастал в 1,9 раза (табл.2).

Таблица 2  
Показатели центральной гемодинамики и биохимического состава ротовой жидкости у детей со средней степенью тревожности

Группы наблюдения	Показатели						
	САД, мм.рт.ст	ДАД, мм.рт.ст.	ЧСС, мин.	ВИК	К, ммоль/л	Na, ммоль/л	Кортизол, нмоль/л
Контрольная группа, n=42	$90,2 \pm 1,8$	$65,0 \pm 1,2$	$81,0 \pm 1,7$	$20,0 \pm 1,5$	$12,8 \pm 0,7$	$30,9 \pm 1,7$	$0,28 \pm 0,04$
Основная, n=29 (использование акупунктуры)	до	$100,8 \pm 1,8^*$	$71,7 \pm 1,4^*$	$91,8 \pm 0,5^*$	$21,9 \pm 1,0$	$9,2 \pm 0,2^*$	$41,95 \pm 0,3^*$
	после	$91,4 \pm 1,7^{**}$	$64,8 \pm 1,1^{**}$	$81,2 \pm 0,7^{**}$	$20,2 \pm 0,9$	$12,5 \pm 0,8^{**}$	$31,1 \pm 0,8^{**}$

\*  $p < 0,05$  (относительно основной группы и контрольной)

\*\*  $p < 0,05$  (относительно до использования акупунктуры и после)

В результате применения комплекса акупрессуры ФТ снижался до контрольной величины, при незначительном влиянии симпатического отдела ВНС. Показатели центральной гемодинамики нормализовались, достигая значения контроля. Таким образом, САД, ДАД и ЧСС достоверно были снижены относительно исходного уровня в 1,1 раза. Значение ВИК контрольной и основной групп как до применения премедикации, так и после достоверно не отличались, хоть и наблюдалась тенденция к его снижению (табл.2). Содержание К<sup>+</sup> в ротовой жидкости достоверно повышалось при использовании комплекса акупрессуры в

1,3 раза, в уровень Na<sup>+</sup> и кортизола уменьшался соответственно в 1,3 и 1,8 раз.

При обращении к хирургу-стоматологу у детей с высокой степенью тревожности наблюдался повышенный показатель ФТ до 26,7±2,1 (р,0,001) с преобладанием симпатикотонии. САД, ДАД было увеличено в 1,2 и 1,1 раза, соответственно, а ЧСС – в 1,2 раза, тогда как ВИК был незначительно выше контроля. Содержание К<sup>+</sup> в ротовой жидкости уменьшалось в 1,6 раза, а Na<sup>+</sup> и кортизола увеличивалось в 1,5 и 2,1 раза, соответственно (табл.3).

Таблица 3  
Показатели центральной гемодинамики и биохимического состава ротовой жидкости у детей с высокой степенью тревожности

Группы наблюдения	Показатели						
	САД, мм.рт.ст	ДАД, мм.рт.ст.	ЧСС, мин.	ВИК	К, ммоль/л	Na, ммоль/л	Кортизол, нмоль/л
Контрольная группа, n=42	90,2±1,8	65,0±1,2	81,0±1,7	20,0±1,5	12,8±0,7	30,9±1,7	0,28±0,04
Основная, n=31 (использование акупрессуры)	до	110,6±2,1*	74,2±1,5*	93,3±0,6*	20,2±1,1	8,12±0,3*	47,3±1,9*
	после	91,8±2,2**	64,6±1,6**	81,7±1,0**	20,9±1,3**	12,08±0,2**	31,5±1,6**

\*  $p < 0,05$  (относительно основной группы и контрольной)

\*\*  $p < 0,05$  (относительно до использования акупрессуры и после)

Использование комплекса акупрессуры оказало положительную динамику на показатели в этой клинической группе. Так, ФТ был снижен после применения данного комплекса премедикации в 10,3 раза (2,6±2,4) при  $p < 0,001$ , при этом было сохранено превалирование симпатической нервной системы. По сравнению с исходным уровнем, в данной группе наблюдалось достоверное снижение САД в 1,2 раза, ДАД и ЧСС в 1,1 раза. Значение ВИК было несколько повышено (табл.3). В ротовой жидкости детей с высокой степенью тревожности отмечали достоверный рост уровня К<sup>+</sup> и снижение количества Na<sup>+</sup> в 1,5 раза. Содержание кортизола уменьшалось в 1,8 раз.

### Выводы

1. Применение комплекса акупрессуры у детей на хирургическом стоматологическом приеме оказывает благоприятное влияние на показатели центральной гемодинамики. На фоне преобладания симпатического тонуса вегетативной нервной системы снижаются уровни систолического и диастолического артериального давления, частота сердечных сокращений. В ротовой жидкости прослеживалось снижения уровня натрия, кортизола и увеличение количества калия, что свидетельствует о динамичности процессов адаптации организма к психоэмоциональной нагрузке.

2. Использование немедикаментозного метода премедикации (комплекс акупрессуры) позволило достичь максимального эффекта снятия психоэмоционального напряжения у детей с высокой и средней степенью тревожности, тогда как при низкой – результат выражен незначительно. Таким образом, данный способ седативной подготовки может быть использован в качестве альтернативы у пациентов, неустойчивых к психоэмоциональному стрессу.

### Литература

- Аминев Г.А. Математические методы в инженерной технологии.-Уфа: Изд-во БГУ, 1982.- 24 С.

- Вейн А.В., Вознесенская Т.Г., Голубев В.П. Заболевания вегетативной нервной системы (под ред. А.М. Вейна)-М.: Медицина, 1991.-624 С.
- Вороненко Ю.В., Прус Л.О., Чуйко А.П. та ін. Посібник із соціальної медицини та організації охорони здоров'я.- К.: Здоров'я, 2002.- с.33-40
- Грохольский А.Г., Кодола Н.А., Бургонский В.Г. и др. Нетрадиционные методы лечения в стоматологии.- К. "Здоров'я", 1995.- 376 С.
- Зорян Е.В., Анисимова Е.Н. Поиск новых путей подготовки пациентов перед амбулаторным стоматологическим вмешательством: практиці // тез. докл. VI Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов: 31 мая- 2 июня 2001 г.- С.-Пет., 2001.- с.49.
- Кузьмина Э.М. Профилактика стоматологических заболеваний. Учебное пособие.- Изд.- во "Тонга-Принт", 2001.-216 С.
- Люшер М. Цвет вашего характера.-М., 1996.-с.11.
- Мунтян Л.М., Рябчинский А.В., Вальчук О.Г. Деякі аспекти премедикації у стоматологічній практиці // тез. докл. VIII з'їзду Асоціації стоматологів України: 30 листопада – 2 грудня 1999 р.- К., 1999.- с 356-357.
- Руденко М.М., Коваль О.В. Використання цуботерапії та мікроголковколювання в комплексній седативній підготовці дітей і підлітків до стоматологічних втручань практиці // тез. докл. VIII з'їзду Асоціації стоматологів України: 30 листопада – 2 грудня 1999 р.- К., 1999.- с.85-86.
- Соловьев М.М., Игнатов Ю.Д., Конобевцев О.Ф. и др. Обезболивание при лечении и удалении зубов у детей.- Л.: Медицина, 1965.-183 С.
- Табеева Д.М. Практическая акупунктура.- Смоленск: Гомеопатическая медицина, 1997.-494 С.
- Ткаченко П.І., Задоя Н.І. Стоматологічний статус і стан вегетативної нервової системи в дітей перед хірургічним стоматологічним втручанням // Український стоматологічний альманах. – 2003. - №6. – с.35-39
- Frenkel G. Local anaesthesia in dentistry today. Two decades of articaine // Sempodium 1-2 Nov., 1989, -Bad Nauheim, Germany, -1990.- 155 С.
- Hillmann J. et al. // J. Clin. Chem. And Clin. Biochem.- 1967.- Vol. 5.-p.93.
- Lindsay S. J., Jackson C. Fear of routine dental treatment in adults: Its nature and management // Psychology and Health.- 1993.- Vol.8.-p.135-154.

### **Summary**

#### **AKUPRESSURA – METHOD OF THE PREMEDIKATION IS AT SURGICAL STOMATOLOGY INTERFERENCE AT CHILDREN**

**Tkachenko P.I., Zadoya N.I.**

Key words: pediatric dentistry, sedation, acupuncture, degree of anxiety, psychoemotional tension.

With the purpose of providing of decline of level of sensory perception and removal of negative reactions of the vegetative nervous system the large value has application of new methods of premedikation. As such method in a clinic all wider different methods of refleksoanalgezii are used, one of which is a point massage. In this article include research results at the use as sedative preparation of children to operative stomatology operative intervention the complex of akupressyri.

**Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia,  
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024**

*Матеріал надійшов до редакції 3.06.05.*

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Весніна Л.Е.

УДК: 616.099-092:612.112.94.015.2:612.6+612.017.1.06

### ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ТИМАЛІНУ НА АНТИГЕННІ ДЕТЕРМІНАНТИ ЛІМФОЦИТІВ ЗА УМОВ ДІЇ ЕНДОГЕННИХ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ

**Весніна Л.Е.**

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

*В работе исследованы особенности влияния тималина на экспрессию антигенных детерминант лимфоцитов на фоне действия эндогенных иммуномодуляторов - ИЛ-2 и гидрокортизона для его сравнения с действием пептидного комплекса почек (ПКП). Полученные данные свидетельствуют, что на фоне действия ИЛ-2 под влиянием тималина сохраняется направление изменений в сторону увеличения экспрессии CD3, снижения - CD8, CD72, за исключением HLA-DR. Общая тенденция изменений характера перераспределения рецепторов - снижение количества сформированных кэпов и пэччей, увеличение - количества кластеров, что не было характерным для действия ПКП. На фоне действия гидрокортизона тималин, как и ПКП, повышал экспрессию CD3 и CD8, снижал - HLA-DR, но повышал уровень экспрессии CD4. Перегруппировка рецепторов под влиянием тималина происходила односторонне с действием ПКП. Результаты работы дают основание считать, что пептидным веществам различного происхождения (центрального - тималин, периферического - ПКП), присущее сходное по механизмам развития иммуномодулирующее действие, которое является проявлением общего неспецифического влияния регуляторных пептидов на систему иммунитета.*

Ключевые слова: тималин, пептидный комплекс почек, эндогенные иммуномодуляторы лимфоцит.

Враховуючи складну, багаторівневу ієрархію, механізми регуляції гомеостазу виконують єдину задачу, яка спрямована на координацію процесів біосинтезу та збереження генетичної сталості клітинного складу органів та тканин. Система біорегуляції в організмі діє опосередковано клітинними медіаторами, які є олігопептидами, функцією яких є селективне передавання інформації при взаємодії клітин імунної, нервової та інших систем, та які утворюються в реакціях обмеженого протеолізу із білків-попередників (цитокінів, ростових та тимусних факторів, імуноглобулінів) в безпосередній близькості до відповідних рецептивних систем [13].

Інтерлейкіни – одна з найчисельніших груп цитокінів, які можна поділити на прозапальні, ростові, диференцировочні фактори лімфоцитів, та окремі регуляторні цитокіни. Інтерлейкіни (ІЛ) забезпечують ендокринну регуляцію міжклітинних взаємодій різних ланок гемопоезу, імунної системи, запалення та міжсистемних взаємовідносин як за фізіологічних умов, так і при дії різних патогенних факторів [3,12]. Біологічні ефекти цитокінів опосередковуються специфічними рецепторними комплексами, розташованими на цитоплазматичних мембранах, за участю каскадних реакцій, які призводять до індукції, посилення або пригнічення активності ряду генів, які вони регулюють [12].

Родину ІЛ-2 (ІЛ-2,4,7,9,13,15) відносять до І групи цитокінів, які утілізують рецептори з некіназною акти-

вністю [8]. Існують дані, що цитокіни родини ІЛ-2 контролюють фосфорилування серину Stat 5 через кіназу, яка відрізняється від серинової кінази Stat 3 [18]. Після активації відповідних генів у клітині продукуються білки, які регулюють клітинні процеси [3,8].

У той же час продукція ІЛ-2 пригнічується іншими компонентами системи біорегуляції – глюкокортикоїдами. Крім того, вони зменшують продукцію таких цитокінів, як ІЛ-4, ІЛ-10, інтерферон  $\gamma$ , ІЛ-1, ГМ-КСФ, фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , послаблюють експресію молекул головного комплексу гістосумісності на антигенпрезентуючих клітинах, пригнічують проліферативну відповідь Т-лімфоцитів на активацію та регулюють експресію генів на транскрипційному та посттранскрипційному рівнях [15-17].

Цілком зрозуміло, що дослідження певних елементів системи біорегуляції, зокрема, регуляторних пептидів, неможливо проводити відокремлено від інших компонентів. Дослідження пептидної біорегуляції, особливо тонких механізмів взаємодії РП з клітинами імунної системи, потребує комплексного підходу, з обов'язковим урахуванням наявності в організмі ендокринних біорегуляторів різноспрямованої дії. Попередніми дослідженнями пептидного комплексу, отриманого із кіркової речовини нирок (ПКН) за оригінальним методом [14], нами було запропоновано мембраноопосередкований механізм дії ПКН. Модулюючи рівень експресії поверхневих рецепторів лімфоцитів викори-

станням ІЛ-2 та гідрокортизону, ми зробили висновок відносно можливості впливати пептидним комплексом нирок на перебіг ранніх етапів активації імункомпетентних клітин шляхом модуляції активності ключових ферментів сигнальної трансдукції, та вірогідності прямого впливу пептидного комплексу на саму мембрану [1,2,10,11].

Мета даної роботи – визначити особливості впливу тималіну, пептидного комплексу центрального походження [5], на експресію антигенних детермінант лімфоцитів на фоні дії ендогенних імунomodulatorів - ІЛ-2, гідрокортизону та порівняти його з дією пептидного комплексу нирок.

### Матеріали та методи

Для виконання експериментальних досліджень було використано спосіб моделювання поверхневих рецепторів лімфоцитів за допомогою пептидного комплексу, отриманого із кіркової речовини нирок, шляхом реєстрації зміни експресії мембранних рецепторів під впливом пептидів [9].

З венозної крові здорових донорів отримували суспензію лімфоцитів стандартним методом на градієнті густини фіколл-триомбаст ( $\rho=1,077 \text{ г/см}^3$ ) з наступним відмиванням у фосфатно-сольовому буфері при рН 7,2 [7]. Клітини ресуспендували у середовищі 199 ("Sigma") з додаванням 10% інактивованою телячої сироватки (Bio Mark, Львів), доводили концентрацію клітин у суспензії до  $1-1,5 \times 10^6/\text{л}$ .

В роботі використано інтерлейкін-2 з надосадової рідини 3-денної культури спленоцитів, стимульованих конканаваліном-А [7]. В серії дослідів було визначено розведення ІЛ-2 (1:8), яке викликало найбільш значні зміни експресії поверхневих рецепторів лімфоцитів [1,2]. Клітини інкубували протягом 60 хвилин з ІЛ-2 при 37°C (контрольні клітини). Після відмивання у фосфатно-сольовому буфері продовжували інкубацію протягом 60 хвилин з додаванням тималіну (завод

медпрепаратів, Санкт-Петербург, Росія) у кінцевій дозі 0,5 мкг/мл за тих же умов (дослідні клітини).

В другій серії експериментів інкубацію суспензії лімфоцитів із препаратом гідрокортизону сукцинат (ASTRAPIN, Germany) в концентрації  $10^{-5} \text{ М}$  проводили при 37°C протягом 30 хвилин [6] (контрольні клітини). Після відмивання до суспензії клітин додавали тималін (0,12 мкг/мл) та продовжували інкубацію за тих же умов протягом 60 хвилин (дослідні клітини).

Результати експерименту оцінювали методом непрямої імунofлюоресценції з використанням моноклональних антитіл до основних субпопуляцій лімфоцитів – CD3, CD4, CD8, CD72 та HLA-DR, та вторинних антитіл – кон'югованих з флюоресцеїнізотіаціанатом анти-F(ab)<sub>2</sub> антитіл (ТОВ «Сорбент», Москва). За допомогою мікроскопа «Люмам Р-8» визначали клітини за наявністю флюоресценції (позитивна реакція) та відсутністю (негативна реакція) у відсотках. Власну флюоресценцію клітини вважали негативною реакцією. Також групували клітини з флюоресценцією за характером світіння: дифузна флюоресценція (рівномірне світіння всієї мембрани), групування рецепторів у вигляді кластерів (рецептори збираються на поверхні мембрани окремими групами), петчів (плямообразне світіння на поверхні мембрани) та кепів (рецептори збираються на одному з полюсів у вигляді "капелька") [4]. Морфологічний контроль досліджених клітин відбувався у фазовому контрасті.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерія для попарно-зв'язаних величин за допомогою стандартного пакету програм "Statistica".

### Результати та їх обговорення

В першій серії досліджень на поверхні мембран контрольних клітин було зареєстровано під дією ІЛ-2 вірогідне підсилення експресії CD4 в 1,4 рази, CD8 - в 1,7 рази, CD72 - в 2,3 рази, експресія CD3 та HLA-DR практично не змінювалась (табл.1) [2].

Таблиця 1  
Зміна експресії поверхневих антигенних детермінант лімфоцитів під дією тималіну при попередній інкубації з ІЛ-2 ( $M \pm \sigma$ )

Експресія антигенних детермінант (% позитивних клітин)	Інтактні лімфоцити (n=7)	Лімфоцити, інкубовані з ІЛ-2 (n=7)	Лімфоцити, інкубовані з ІЛ-2 та тималіном в дозі 0,5 мкг/мл, (n=7)
CD 3	63,29±4,75	65,14±6,52	72,86±5,05*
CD 4	36,57±4,31	52,71±5,35*	47,57±3,15
CD 8	35,43±3,15	58,86±5,90*	39,0±3,51*
CD 72	20,14±2,73	47,29±4,75*	30,43±3,05*
HLA-DR	24,86±5,55	29,0±4,0	35,29±3,50*

Примітка. Тут та в таблицях 2,3 - \* -  $p < 0,05$  – порівняння показників між інтактними лімфоцитами, та лімфоцитами, які інкубували з імунomodulatorом;

\*\* -  $p < 0,05$  порівняння показників між лімфоцитами, які інкубували з імунomodulatorом та тималіном.

Додавання тималіну до лімфоцитів, попередньо інкубованих з ІЛ-2 показало наступні зміни. Спостерігалось вірогідне збільшення рівня експресії CD3 на

11,85%, що супроводжувалось перерозподілом рецепторів переважно у бік збільшення кількості кластерів на 56,34% (табл. 2).

Таблиця 2  
Зміна характеру перегрупувань поверхневих антигенних детермінант лімфоцитів під дією тималіну на клітинах, попередньо інкубованих з ІЛ-2 ( $M \pm \sigma$ )

Експресія антигенних детермінант (% позитивних клітин)	Інтактні лімфоцити, (n=7)	Лімфоцити, інкубовані з ІЛ-2 (n=7)	Лімфоцити, інкубовані з ІЛ-2 та тималіном в дозі 0,5 мкг/мл, (n=7)
CD 3	36,71±4,75	34,86±6,52	27,14±5,05**
кепи	3,14±1,95	7,0±3,06	5,57±3,05
петчі	21,14±4,22	31,0±7,0*	24,86±4,74
кластери	39,0±7,44	27,14±4,53*	42,43±5,94**
CD 4	63,43±4,31	47,29±5,35*	52,43±3,15
кепи	8,0±2,08	10,0±2,65*	3,43±1,72**
петчі	25,57±4,65	37,14±4,88*	27,43±5,38**
кластери	3,0±1,63	5,57±3,26	16,71±2,69**
CD 8	64,57±3,15	41,14±5,90*	61,0±3,51**
кепи	13,0±4,76	7,43±3,15	3,71±2,06**
петчі	12,0±3,11	33,14±4,71*	11,43±3,46**
кластери	10,43±3,69	18,29±3,35*	23,86±4,88**
CD 72	79,86±2,73	52,71±4,75*	69,57±3,05**
кепи	7,14±2,27	10,0±2,65*	4,0±2,38**
петчі	12,0±1,91	30,0±3,06*	5,86±2,12**
кластери	1,0±0,82	7,29±2,87*	20,57±3,26**
HLA-DR	75,14±5,55	71,0±4,0	64,71±3,50**
дифузне світіння	1,29±0,95	2,0±1,15	2,57±1,81
кепи	7,14±2,91	4,0±1,83*	7,0±2,65**
петчі	12,14±3,18	16,0±3,96*	5,14±2,54**
кластери	4,29±1,80	7,0±2,71	20,57±3,74**

Примітка: 0 – клітини, у яких відсутня флюоресценція.

Для антигенних детермінант CD4 рівень експресії вірогідно не змінювався, але відбувався перерозподіл рецепторів у площині мембрани. Вірогідно знижувалась кількість кепів та петчів, відповідно – на 65,7% та 26,14%, підвищувалась кількість кластерів у 3,0 рази. Рівень експресії антигенних детермінант на поверхні CD8<sup>+</sup>-клітин, які інкубували з ІЛ-2 та тималіном, вірогідно знижувався на 33,74%, що супроводжувалось вірогідним зниженням кепів у 2,0 рази та петчів – у 2,9 рази, підвищенням кількості кластерів на 30,45%.

Для CD72<sup>+</sup>-клітин зниження експресії відбувалось на 35,65% ( $p < 0,05$ ). Кількість кепів з молекул CD72 знижувалась у 2,5 рази, петчів – у 5,12 рази, кількість кластерів вірогідно збільшувалась у 2,85 рази. Для клітин, які експресують антигенну детермінанту HLA-DR вірогідно підвищувалась її експресія на 21,69%, що супроводжувалось підвищенням кількості кепів у 1,75 рази, кластерів у 2,94 рази та зниженням – петчів у 3,11 рази.

В опублікованих раніше дослідженнях на фоні дії ІЛ-2 пептидний комплекс нирок виявляв стимулюючий вплив на експресію рецепторів CD3, знижував експе-

сію CD4, CD8 та CD72 детермінант, практично не впливаючи на експресію HLA-DR [2]. Під впливом тималіну є характерним зберігання напрямку змін – збільшення експресії CD3, та зниження - CD8, CD72, підвищення HLA-DR (що не спостерігалось для ПКН). Якщо проаналізувати характер перерозподілу рецепторів під впливом тималіну, то є наявною загальна тенденція – зниження кількості сформованих кепів та петчів, збільшення – кількості кластерів, що спостерігалось для всіх досліджених антигенних детермінант. Такі особливості перегрупувань рецепторів не були характерні для дії ПКН.

В другій серії досліджень попередня інкубація контрольних лімфоцитів з препаратом гідрокортизону сукцинат в дозі  $10^{-5}$  М сприяла зниженню рівня експресії CD3 у 2,7 рази, CD4 - у 1,3 рази, CD8 - у 1,2 рази, збільшенню експресії HLA-DR у 2,8 рази (табл.3) [2].

Використання тималіну призвело до вірогідного підвищення рівня експресії на мембранах дослідних клітин антигенних детермінант CD3 у 2,9 рази.

Таблиця 3  
Зміна експресії поверхневих антигенних детермінант лімфоцитів під дією тималіну при попередній інкубації з гідрокортизоном ( $M \pm \sigma$ )

Експресія антигенних детермінант (% позитивних клітин)	Інтактні лімфоцити (n=6)	Лімфоцити, інкубовані з гідрокортизоном (n=6)	Лімфоцити, інкубовані з гідрокортизоном та тималіном в дозі 0,12 мкг/мл, (n=6)
CD 3	51,33±6,38	19,0±2,83*	55,17±5,78**
CD 4	35,50±2,67	27,33±2,34*	43,50±5,61**
CD 8	41,0±3,74	33,67±3,27*	39,17±4,31**
CD 72	15,17±2,64	13,83±3,92	17,50±3,51
HLA-DR	12,0±2,90	33,0±4,24*	21,67±4,18**

Для антигенних детермінант CD4 спостерігалось підвищення експресії на 59,17% ( $p < 0,05$ ), та вірогідне збільшення кількості кластерів у 2,2 рази. Рівень експресії CD8 підвищувався на 16,34%, що супроводжувалось появою дифузного світіння мембрани ( $3,17 \pm 2,04\%$ ) та перегрупувань у вигляді кепів ( $5,5 \pm 2,88\%$ ).

У лімфоцитів, на мембрані яких виявлялись рецептори CD72, вірогідно їх експресія не змінювалась, хоча й спостерігалась тенденція до збільшення. Вірогідно збільшувалась кількість кластерів (у 1,8 рази). Для клітин, які експресують антигенну детермінанту HLA-DR спостерігалось зниження рівня експресії на 34,33%, та зниження кількості кластерів – на 24,65% ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, під дією тималіну у клітин дослідної групи спостерігалось вірогідне підвищення рівня експресії CD3, CD4 та CD8, зниження – HLA-DR. Якщо порівняти результат з впливом ПКН, то отримано подібний результат по відношенню до антигенних детермінант CD3 та CD8 (підвищення експресії), HLA-DR (зниження експресії), але тималін вірогідно підвищував рівень експресії CD4 [2]. Характер перегрупувань рецепторів в серії дослідів з тималіном зберігав спрямованість змін, як і при інкубації клітин з ПКН.

Взагалі, результати роботи свідчать, що тималін практично по всім дослідженим рецепторам зберігає тенденцію змін, які викликав ПКН, що може свідчити про деяку подібність механізмів дії ПКН та тималіну. У той же час виключення становить антигенна детермінанта CD4, експресія якої в серії з ІЛ-2 під дією тималіну не зазнавала вірогідних змін, а під дією ПКН зменшувалась; в серії з гідрокортизоном спостерігалось підвищення експресії CD4 під дією тималіну, та зниження – під дією ПКН. В серії з ІЛ-2 також вірогідно підвищувалась експресія HLA-DR під дією тималіну.

Результати попередніх досліджень узгоджувались з концепцією мембраноопосередкованого механізму дії ПКН, та свідчили про можливість змінювати перебіг ранніх етапів активації імункомпетентних клітин за допомогою ПКН шляхом модуляції активності ключових ферментів сигнальної трансдукції [1,2,10]. Також цілком вірогідним, на наш погляд, був і прямиий вплив пептидного комплексу на мембрану лімфоцитів. Отримані дані впливу тималіну на рівень експресії антигенних детермінант лімфоцитів дають підставу вважати, що незважаючи на різне походження пептидних речовин (центрального для тималіну, та периферичного – для ПКН), їм обом притаманна подібна за механізмами розвитку імунomodуюча дія, яка є проявом загального неспецифічного впливу регуляторних пептидів на систему імунітету.

## Література

1. Веснина Л.Э., Кайдашев И.П. Экспрессия мембранных рецепторов лимфоцитов под влиянием пептидного комплекса почек на фоне действия иммуномодуляторов //Иммунология.- 1999.- № 6.- С. 36-39.
2. Веснина Л.Э., Кайдашев И.П. Особенности воздействия пептидного комплекса почек на экспрессию антигенных детерминант лимфоцитов, обработанных интерлейкином-2 и гидрокортизоном //Иммунология.- 2000.- № 2.- С. 17-21.
3. Ветра Я.Я., Иванова Л.В., Крейле И.Э. Цитокины //Гематол. и трансфузиол.- 2000.- Т. 45, № 4.- С. 45-49.
4. Иммунология: В 3-х т. Т.1 /Под ред. У. Пола.- М.: Мир, 1987-1988.- 476 с.
5. Иммунология гормонов тимуса /Под ред. Ю.А. Гриневича, В.Ф. Чеботарева.- К.: Здоров'я, 1989.- 152 с.
6. Клиническая иммунология и аллергология /Под ред. Л.Иегера, в 3-х т.- т.1.- М.: Мед., 1980.- 480 с.
7. Лимфоциты. Методы. /Под ред. Дж. Клауса.- М.: Мир, 1990.- 392 с.
8. Ляшенко А.А., Уваров В.Ю. К вопросу о систематизации цитокинов //Успехи соврем. биологии.- 2001.- Т. 121, № 6.- С. 589-603.
9. Пат. 53122А України 7 А 61К35/23. Спосіб моделювання поверхневих рецепторів лімфоцитів. – Весніна Л.Е., Кайдашев І.П. – N 2002032132; Заявл. 18.03.2002; Опубл. 15.01.2003; Бюл. № 1.
10. Регуляція активності мембрани та процесів апоптозу лімфоїдних клітин тканинними пептидами /Боброва Н.О., Весніна Л.Е., Кайдашев І.П., Квас О.В., Шликова О.А., Рябенко В.В. /Під ред. І.П.Кайдашева.- Полтава: Полімет, 2004.- 216 с.
11. Тканевые регуляторные пептиды (теоретические основы и перспективы клинического применения) /Веснина Л.Э., Гаркович А.Л., Грицай Н.Н. и др.; Под общ. ред. Кайдашева И.П., Мищенко В.П., Рыбальченко В.К. – К.: Здоров'я, 2003.- 392 с.
12. Тодоріко Л.Д., Рихліцька К.В. Цитокині – нова система регуляції захисних реакцій організму, їх роль у формуванні запалення //Клінічна та експериментальна патологія.- 2004.- Т.3, № 1.- С. 91-97.
13. Тутельян В.А., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Физиологическая роль коротких пептидов в питании //Бюл. экпер. биол. и мед.- 2003.- Т.135, № 1.- С. 4-10.
14. А.С. 10180А. Україна. МКІ 5 А61 К37/00. Спосіб одержання біологічно активної речовини, що має регенераторну та модулюючу дію /Кайдашев І.П., Катрушов О.В. //Промислова власність.- 1996.- № 3.- С. 3.1.76-3.1.77.
15. Ashwell J.D., Lu W.M.L., Vacchio M.C. Glucocorticoids in T cell development and function //Annu. Rev. Immunol.- 2000.- Vol. 18.- P. 309-345.
16. Bessler H., Kagazanov S., Punskey I., Sirota L. Effect of dexamethasone on IL-10 and IL-12p40 production in newborns and adults //Biol. Neonate.- 2001.- Vol. 80, № 4.- P. 262-266.
17. Irakam A., Miskolci V., Vancurova I., Davidson D. Dose-related inhibition of proinflammatory cytokine release from neutrophils of the newborn by dexamethasone, betamethasone, and hydrocortisone //Biol. Neonate.- 2002.- Vol. 82, № 2.- P. 89-95.
18. Nagy Z.S., Wang Y., Ervin-Cohen R.A., Aradi J., Monia B., Wangs L.H., Stepkowski S.M., Rui H., Kirken R. Interleukin-2 family cytokines stimulate phosphorylation of the Pro-Ser-Pro motif of Stat5 transcription factors in human T cells: resistance to suppression of multiple serine kinase pathways //J. Leukocyte Biol.- 2002.- Vol. 72.- P. 819-828.

### Summary

#### PECULIARITIES OF THYMALINE INFLUENCE ON LYMPHOCYTE ANTIGEN DETERMINANTS UNDER THE ENDOGENOUSE IMMUNOMODULATORS ACTION CONDITIONS

Vesnina L.E.

Key words: thymaline kidney peptide complex endogenous immunomodulators lymphocytes.

The peculiarities of thymaline influence on lymphocytes antigen determinants at endogenous immunomodulators IL-2 and Hydrocortizone action for its comparison with kidney peptide complex (KPC) action were investigated. The obtained datas testify, that at IL-2 action under thymaline influence a direction of changes in the side of CD3 expression increasing, CD8, CD72 – decreasing, is remained excepted HLA-DR. The decreasing of generated caps and patches, the increasing of clusters – is the common tendency of receptors redistribution character changes. It was not the characteristic for KPC action. At Hydrocortizone action thymaline, as well as KPC, CD3 and CD8 expression increased, HLA-DR – decreased, but CD4 expression level increased. The receptors regrouping under thymaline influence occurred directionally to KPC action.

The results received give the basis to consider that peptide substances of a different origin (central – thymaline, peripheral – KPC), possess similar immunomodulation action, as for developmental mechanisms, which is the manifestation of common nonspecific influence of regulative peptides on immunity system.

**Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia,  
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024**

*Матеріал надійшов до редакції 27.05.05.*

## ІНТЕГРАТИВНА МОРФОЛОГІЯ

© Луценко Н.М., Скрипніков М.С., Проніна О.М.  
УДК: 611.216 – 053.9

### ГІСТОТОПОГРАФІЯ ЛІМФАТИЧНИХ СУДИН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ЛАБІРИНТУ РЕШІТЧАСТОЇ КІСТКИ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ

Луценко Н.М., Скрипніков М.С., Проніна О.М.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

*Установлены особенности гистотопографии лимфатической микроциркуляторной сети слизистой оболочки решетчатых ячеек у лиц пожилого и старческого возраста. Работа проведена на 134 препаратах слизистой оболочки лабиринта решетчатой кости. Лимфатические сосуды значительно изменяются, происходит редукция лимфатических сосудов. С возрастом среди сетей лимфатических капилляров в большем количестве определяются незамкнутые петли, контуры капилляров становятся неровными, просвет их суживается, часть из них опустошается, нарушается ориентация петель лимфатических сетей.*

Ключові слова: лімфатичні судини, решітчасті комірки, гістотопографія.

#### Вступ

Несприятлива екологічна ситуація та забруднення навколишнього середовища промисловими викидами призвела до невпинного зростання запальних і пухлинних захворювань ЛОР-органів і приносних пазух, зокрема, комірок лабіринту решітчастої кістки [9]. Це зумовлює подальше дослідження анатомічних особливостей зазначеної ділянки для пошуку ефективних методів профілактики і лікування [13, 15]. Особливо це стосується осіб похилого і старечого віку, в яких патологія приносних пазух займає одне з провідних місць в структурі захворюваності [9]. Відомо, що при поширенні патологічних процесів у суміжні ділянки провідну роль відіграють лімфатичні судини [4], які, вочевидь, можуть самі виступати як джерело утворення патологічних процесів, таких, як кистозні утворення, доброякісні і злоякісні пухлини [6, 10]. Результатами попередніх досліджень встановлено, що у осіб зрілого віку в слизовій оболонці решітчастих комірок розташовані нервові волокна, кровоносні і лімфатичні судини [11]. Лімфатична мікроциркуляторна мережа на різних стінках та в межах однієї групи комірок, має певні відмінності, які стосуються питомої щільності судин, лакун, капілярів і сліпих відростків [7]. В той же час, внутрішньоорганна структура лімфатичних судин лабіринту решітчастої кістки вивчена недостатньо, особливо у осіб похилого й старечого віку.

Мета роботи – з'ясувати особливості гістотопографії лімфатичної мікроциркуляторної мережі слизової оболонки решітчастого лабіринту у осіб похилого і старечого віку.

#### Матеріали та методи

Робота проведена на 134 препаратах слизової оболонки решітчастих комірок лабіринту решітчастої кістки, взятих від трупів людей обох статей, серед яких 17 препаратів взяті у осіб похилого й старечого віку, які померли від причин, не пов'язаних з порушенням структури і функції цієї ділянки. Слід відзначити, що не в усіх випадках нам вдавалося успішно ін'єкціювати препарати, імовірно це пов'язано з редукцією лімфатичної мережі. Гістотопографію лімфатичних судин на успішно ін'єктованих макро-мікроскопічних препаратах вивчали за допомогою наливки синьою масою Герота і жовтою масою Стефаніса [12], частину препаратів імпрегнували сріблом безін'єкційним методом за В.В. Куприяновим. Частину виготовлених парафінових зрізів дофарбовували гематоксилін-еозином і методом Ван-Гізона [8]. Проводилось вивчення лімфатичних судин шляхом макро-мікропрепарування під бінокулярною лупою. Кількісний морфометричний аналіз проводили методом „полей”. Підраховували кількість точок, які припадають на лімфатичні судини, капіляри, лакун і сліпі вирости, з використанням окулярної вимірювальної сітки [1]. Визначали питомий об'єм кожного структурного елементу. Вказаним методом обраховували елементи лімфатичного мікроциркуляторного русла слизової оболонки кожної стінки передніх решітчастих комірок. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою непараметричних методів перевірки наявності зв'язку [2].

#### Результати та їх обговорення

При вивченні тотальних препаратів слизової оболонки решітчастих комірок у осіб похилого і старечого

віку виявляли лімфатичне мікроциркуляторне русло. Лімфатичні судини утворюють дві сітки: поверхневу й глибоку. Чіткий поділ лімфатичної мікроциркуляторної мережі на поверхневу і глибоку характерний лише для медіальної стінки решітчастих комірок і в місцях переходу її в слизову оболонку порожнини носа. На верхніх і нижніх стінках чіткого поділу лімфатичних судин на поверхневі і глибокі не виявилось. В той же час на латеральних стінках зустрічались лише поодинокі лімфатичні судини капілярного типу, а на деяких препаратах їх виявити не вдалося.

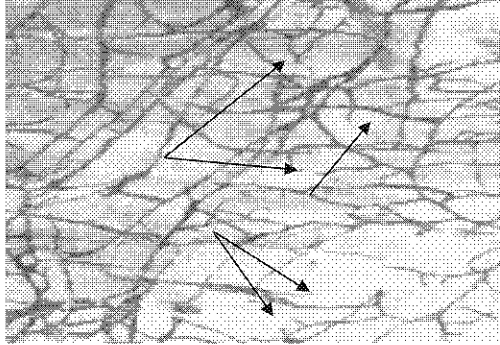


Рис. 1. Лімфатична мікроциркуляторна мережа слизової оболонки решітчастих комірок у людей старечого віку. Мікрофото: об'єктив х8, гомоль х6.

Примітки: 1 — лімфатичні петлі;  
2 — сліпі вирости;  
3 — незамкнуті петлі.

Лімфатичні судини поверхневої сітки мають чіткі контури, добре проглядаються порівняно з глибокою мережею. Глибока лімфатична мережа представлена поодинокими судинами, серед яких переважають лімфатичні капіляри. Глибока капілярна сітка значно менше виражена порівняно з мережами, які спостерігали у осіб зрілого віку. На препаратах виявили поодинокі анастомози між поверхневою і глибокою лімфатичною мікроциркуляторною мережею (рис.1).

Встановлено, що у осіб похилого і старечого віку щільність лімфатичних судин у різних відділах слизової оболонки, в межах однієї групи комірок, нерівномірна, вона істотно змінюється порівняно з щільністю у осіб зрілого віку. При проведенні порівняльного морфометричного аналізу елементів лімфатичного мікроциркуляторного русла у осіб похилого і старечого віку встановлено, що питома щільність лімфатичних судин на медіальній стінці зменшується в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з такими у осіб зрілого віку (рис. 2). За цих умов питома щільність капілярів вірогідно не змінюється, лакун — збільшується в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), сліпих виростів — в 2,7 рази ( $p < 0,002$ ) порівняно з аналогічними параметрами у осіб зрілого віку (див. рис. 2).

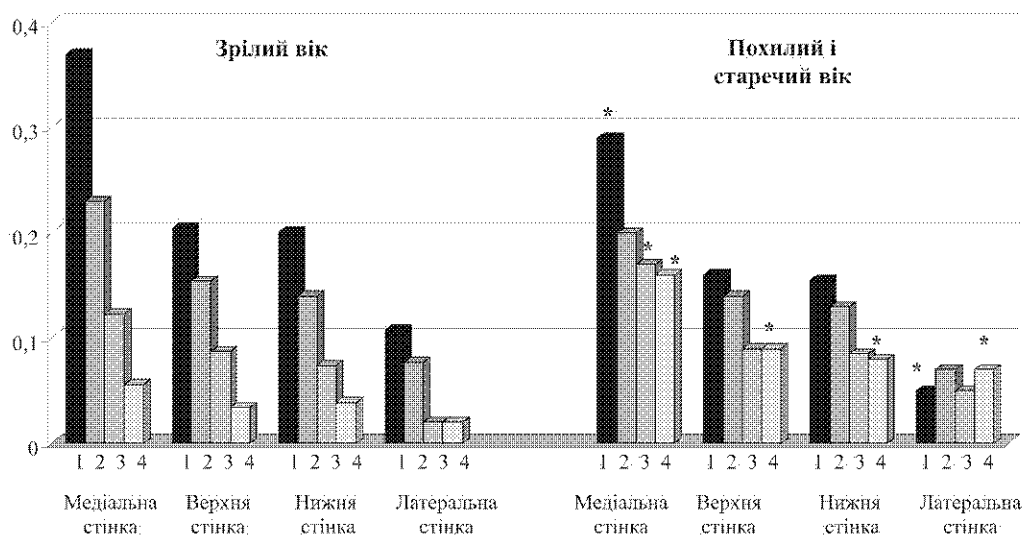


Рис. 2. Порівняння питомої щільності елементів лімфатичного мікроциркуляторного русла слизової оболонки медіальної стінки передніх решітчастих комірок у осіб зрілого і старечого віку.

Примітки:  
1 — Судини;  
2 — Капіляри;  
3 — Лакуни;  
4 — Сліпі вирости;  
5 — \* -  $p < 0,05$  у порівнянні зі зрілим віком.

На верхній і нижній стінках спостерігається тенденція до зменшення питомої щільності лімфатичних судин ( $p < 0,1$ ) порівняно з питомою щільністю у осіб зрілого віку. При цьому питома щільність лімфатичних

капілярів і лакун на верхній і нижній стінках вірогідно не змінюється. Однак на верхній і нижній стінках спостерігається збільшення питомої щільності сліпих виростків відповідно в 3,0 рази ( $p < 0,01$ ) і в 2,0 рази

( $p < 0,02$ ) порівняно з питомою щільністю у осіб зрілого віку.

При морфометричному аналізі лімфатичного мікроциркуляторного русла слизової оболонки латеральних стінок встановлено, що питома щільність судин зменшується в 2,2 рази ( $p < 0,05$ ), капілярів і лакун – вірогідно не змінюється. На цьому фоні збільшується питома щільність сліпих виростів – в 3,5 рази ( $p < 0,002$ ) порівняно з такими у осіб зрілого віку (див. рис.2).

Як бачимо, у осіб похилого і старечого віку відбувається зменшення питомої щільності лімфатичних судин, особливо на медіальній і латеральній стінках слизової оболонки решітчастих комірок. За цих умов спостерігається збільшення питомої щільності лакун, які утворюються при злитті або розширенні лімфатичних судин. Відмічається значне збільшення щільності сліпих виростів переважно за рахунок спустошення капілярної мережі. Порівняння отриманих морфометричних даних вказують на значну перебудову лімфатичної мікроциркуляторної мережі у осіб похилого і старечого віку, яка найбільш виражена на медіальній і латеральній стінках слизової оболонки решітчастих комірок.

У слизовій оболонці передніх решітчастих комірок мережа лімфатичних судин розвинена слабо, вона складається з поодиноких петель неправильної або чотирикутної форми. Найбільш розвинені лімфатичні судини на медіальній стінці (див. рис. 1).

Слід відзначити, що поверхнева мережа лімфатичних капілярів слизової оболонки решітчастих комірок редукується порівняно з тими картинами, які ми спостерігали на препаратах у осіб зрілого віку (див. рис. 1). З віком серед мереж лімфатичних капілярів у більшій кількості виявляються незамкнуті петлі. Контури лімфатичних капілярів нерівні, просвіт капілярів звужується, а інколи, розширюється. Вони мають звивистий вигляд, частина з них спустошується, діаметр їх становить 0,04 – 0,07 мм. Зустрічалися лімфатичні капіляри які мають сліпі вирости загостреної форми. Порушувалась орієнтація петель лімфатичних мереж. При цьому значно менше виявляється дрібних петель розміри яких дорівнюють 0,2 x 0,3 мм порівняно з картинами, які ми спостерігали у осіб зрілого віку.

З віком зазнають змін і лімфатичні судини. Їх контури становилися нерівними, відмічалися випинання стінок судин різної форми і величини. Судинні випинання нагадували сліпі вирости лімфатичних капілярів. На препаратах розміри випинань варіювали в широких межах, інколи зустрічалися випинання великого розміру 0,1 – 0,3 мм. Однак їхні розміри звичайно не перевищували діаметр самої судини, з якої вони утворювались. Випинання мали почкоподібну форму з широкою основою, шароподібну (круглясту на широкій ніжці), кулькоподібну (круглясту на тоненькій ніжці), грибоподібну (на широкій ніжці з розширенням у вигляді шляпки гриба) і крючкоподібну. Різноманіття і кількість випинань з віком зростала (рис. 3).



Рис. 3. Лімфатичні судини слизової оболонки решітчастих комірок у людей старечого віку. Мікрофото: Збільшення  $\times 100$ .

Примітки:

- 1 — почкоподібні випинання;
- 2 — шароподібні;
- 3 — кулькоподібні.

Слід зазначити, що подібні зміни лімфатичної мікроциркуляторної мережі спостерігались і в слизовій оболонці інших приносних пазух [6], а також органах шлунково-кишкового тракту [3, 5].

Ширина відвідних лімфатичних судин становилася нерівномірною, вони деформувалися. На форми деформацій впливають анатомічні утворення, що перебувають поруч. Старечі зміни відвідних лімфатичних судин характеризувалися змінами просвіту, звуженням або ампуллоподібним розширенням і огрубінням контурів. Іноді відмічалися потовщення стінок на окремих ділянках судини.

Таким чином, у літньому й старечому віці лімфатичні судини слизової оболонки комірок лабіринту решітчастої кістки зазнають значних змін, які стосуються всіх відділів лімфатичного мікроциркуляторного русла. Вочевидь, такі зміни лімфатичних судин слизової оболонки решітчастих комірок призводять до порушення процесів мікроциркуляції, відтоку лімфи, а також її застою, що може спричинити розвиток патологічних процесів або сприяти їх поширенню в суміжні ділянки.

### Література

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. – СПб.: Питер, 2001. – 656 с.
3. Жданов Д.А. Старческие изменения лимфатических капилляров и сосудов // Архив анат., гистол. и эмбриологии. – 1960. – Т. 39, № 10. – С. 24-36.
4. Заболотний Д.І., Колотило М.М., Піонтовський М.Б. Новоутворення носа і навколососових пазух: клініка, діагностика, лікування (огляд авторефератів дисертацій) // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 1997. – №4. – С. 1 - 15.
5. Зербино Д.Д. Старческие изменения отводящих лимфатических сосудов // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1960. – Т.39, №10. – С. 37- 42.
6. Ковтуновский П.М. Ретенционные кисты слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи человека // Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Днепропетровск, 1973.
7. Луценко Н.М. Морфометрична характеристика лімфатичних судин слизової оболонки передніх комірок лабіринту решітчастої кістки людини // Вісник проблем біології і медицини – 2004. – Вип. 2. – С. 87 – 90.

8. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. - Л., 1969. - 423с.
9. Педченко Е.Г., Бабкіна Т.М., Розенфельд Л.Г. Кранио-орбито-синусоназальные новообразования: клиника, диагностика // Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. - 1998. - №3. - С.70-81.
10. Пронина Е.Н. Топография и морфо-функциональная характеристика желез слизистой оболочки решетчатого лабиринта человека в норме и при дисплазии // Автореф. дис. д-ра мед. наук. - Симферополь, 1990. - 20 с.
11. Скрипников Н.С. Топографическая анатомия и морфо-функциональная характеристика лабиринтов решетчатой кости человека // Автореф. дис. д-ра мед. наук. - Киев, 1986. - 34с.
12. Чернышенко Л.В., Котляров В.С., Кузьменко В.Н.: Морфология лимфомикроциркуляторного русла. - К.: Здоров'я, 1985. -152 с.
13. Davis W.E., Templer J., Parsons. D.S. Anatomy of the paranasal sinuses // Otolaryngol Clin North Am. - 1996. - Vol. 29, № 1. - P. 57-84.
14. Roux F.X., Moussa R., Devaus B. et al. Subcranial fronto-orbito-nasal approach for ethmoidal cancers surgical techniques and results // Surg. Neurol. - 1999. Vol. 52, №5/- P. 501-508.
15. Setliff R.C., Catalano P.S., Catalano C.A., Francis C. An anatomie classification of the ethmoidal bulla // Otolaryngol. Head Neck Surg. - 2001. - Vol. 125, № 6. - P. 598 - 602.

### Summary

#### HYSTOTHOPOGRAPHY LYMPHATIC VESSELS OF A MUCOUS MEMBRANE LABYRINTH OS ETHMOIDALE OF THE PERSON ELDERLY AND SENILE AGE

Lutzenko N.N., Skrypnikov N.S., Pronina E.N.

Key words: cells os ethmoidale, vessels lymphatic, hystothopography.

Hystothopography lymphatic vessels carried out on macropreparation mucous membrane labyrinth os ethmoidale of the persons elderly and senile age. Work is organized on 134 preparations of the mucous membrane of the labyrinth os ethmoidale. The Lymphatic vessels containers vastly change, occurs the reduction lymphatic vessels. Since age amongst networks lymphatic capillary in greater amount are defined loops, sidebars capillary become uneven, bright spot their narrows, a part of them be devastated, broken orientation lymphatic vessels.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia,  
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

*Матеріал надійшов до редакції 3.06.05.*

## ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Ю. С. Руденко  
УДК 628.515.551.

### ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ИНФОРМАТИВНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ В ОЦЕНКЕ ДЕНАТУРАЦИИ МОРСКОЙ СРЕДЫ

**Ю. С. Руденко**

Одесский государственный медицинский университет.

*В роботі проаналізована можливість використання представників аутохтонної та аллохтонної мікрофлори в якості біоіндикаторів денатурації морського середовища детергентами (сульфанол, сироватка великої рогатої худоби). Показана значимість кишкової мікрофлори при оцінці рівня та характеру контамінації морського середовища.*

Ключевые слова: денатурация морской среды, индикаторные микроорганизмы, сульфано́л, самоочищение.

Биологические методы контроля состояния окружающей среды часто позволяют решать задачи, которые не могут быть решены другими способами. Высокая чувствительность биоиндикаторов позволяет быстро оценить воздействие загрязнителя на среду.

Для определения наиболее адекватных критериев влияния контаминантов на биологическую активность внешних сред традиционно изучалось влияние их на различные группы водного и почвенного микробиоценоза, выживаемость санитарно-показательных и патогенных микроорганизмов; степень токсичности загрязнителя по отношению к биоте, длительность процессов самоочищения и др. [1,2,9].

При выборе биологических методов для гигиенической оценки значимости загрязнения, попадающего в морскую среду были проанализированы предложения различных авторов по нормированию химических веществ в пресноводных, морских водоемах и других объектах внешней среды [5,6,10,11,12].

Уже известно, что методы, разработанные для пресноводной токсикологии, не могут быть использованы буквально в работах с обитателями моря, так как они не учитывают особенностей взаимодействия морских микроорганизмов и биоценозов с токсическими факторами среды. Однако основное требование к схеме нормирования с учётом охвата в эксперименте гидробионтов основных трофических уровней, от которых зависит экологическое равновесие в водных экосистемах, остаётся правильным [3,9].

Литературные данные подтверждают наши предположения о том, что микроорганизмы являются одним из наиболее чувствительных компонентов биотической составляющей среды. Они обладают высокой чувствительностью к действию химических веществ и могут быть использованы в качестве индикаторов для обнаружения ничтожных следов веществ, которые трудно обнаруживаются обычными химическими

средствами. Под влиянием факторов загрязнения окружающей среды может происходить изменение морфологических, химических и других свойств в микроорганизмах. Проблема выбора наиболее чувствительных и показательных реакций микроорганизмов на загрязнение среды в значительной мере определяется возможностью количественного измерения этих реакций. К числу наиболее показательных реакций микроорганизмов относятся изменение их численности, биомассы, скорости роста, сроков выживания, сдвиги в биохимическом составе, которые находятся в функциональной зависимости от природы загрязняющих веществ, их концентрации и продолжительности действия [2,4].

#### Материалы и методы

Ряд авторов считает что численность бактерий (как увеличение, так и уменьшение) является одним из самых чувствительных показателей для оценки действия загрязнителя [8], а кишечные палочки (патогенные и непатогенные штаммы) обладают большей чувствительностью к загрязнителям по сравнению с фагами и энтерококками [7].

В качестве объектов микробиологических исследований, позволяющих оценить влияние загрязнителей на самоочищающую способность и микробные биоценозы морской среды, в связи с высокой индикаторной способностью [4], были выбраны сапрофиты (аутохтонная и аллохтонная микрофлора) и патогенные микроорганизмы.

Нами использованы штаммы энтеропатогеной кишечной палочки серотипа O26 и St. aureus. По морфологическим и ферментативным свойствам штаммы типичны.

Пробы песка в количестве 100 г помещали в стерильные колбы ёмкостью 500 мл, предварительно в песке определялась общая микробная обсеменён-

ность и коли-титр. По степени нативного загрязнения песок оценен как чистый. В колбы вносили разведённые в морской воде испытуемые концентрации детергента (сульфанол). Рабочие концентрации определяли, исходя из уровня естественного содержания сульфанола в донных осадках, а также учитывая ПДК, установленную для воды (контактирующая среда). Для изучения в эксперименте выбрано 5 концентраций: 0,5 мг; 5,0 мг; 50,0 мг; 500,0 мг; 5000,0 мг на 1 кг донных отложений.

Нами поставлено 4 серии экспериментов:

- I- изучалось влияние сульфанола на аутохтонную и аллохтонную микрофлору донных отложений;
- II- изучалось поведение сапрофитов под воздействием различных концентраций сульфанола в песке, загрязнённом органическими веществами. В качестве имитатора органического вещества избрана бычья сыворотка;
- III- изучалось влияние сульфанола на динамику размножения и выживаемость кишечных палочек. Для этого во все образцы донных отложений вносились кишечные палочки серотипа O26 из расчёта 100000 на 1 г песка;
- IV- изучалось влияние, СПАВ на динамику размножения и выживаемость *St. aureus*. Для этого во все опытные образцы вносился *St. aureus* из расчёта 1000000 микробных тел на 1 г песка.

Модельные водоёмы закрывали ватно-марлевыми пробками и выдерживали при комнатной температуре, на рассеянном свете.

Репрезентативность наших исследований обеспечивалась трехкратной повторяемостью опытов.

Эксперименты с кишечной палочкой O26 проводили при различных температурных режимах – комнатной температуре  $+20 \pm 2^\circ\text{C}$ , имитирующей тёплый период года, и при температуре  $+6 \pm 2^\circ\text{C}$ , имитирующей холодный период года. На 1,3,5,10,20,30 сутки проводили определение количества микроорганизмов в песке.

Для этого делали пять выемок донных отложений с различных участков, формировали среднюю пробу и затем по 1г. помещали в пробирки с 9,0 мл стерильной морской воды. Донные отложения встряхивали с водой в течении 5 минут, после чего делали десятикратное разведение. По три пробы каждого разведения в количестве 1,0 мл засевали на элективные питательные среды. Сапрофитную микрофлору выращивали в 1,5% мясопептонном агаре с инкубацией при  $37^\circ\text{C}$  в течении 24 часов, а при  $20^\circ\text{C}$  в течении 48 часов.

По 1,0 мл разведений содержащих кишечную палочку серотипа O26, фильтровали через мембранные фильтры и выращивали на среде Эндо в течении 18 – 24 часов. *St. aureus* выращивали на желточносолевом агаре в течении 48 часов. Посев проводили путём поверхностного втирания 0,1 мл всех разведений смывов с песка на поверхность среды.

### Результаты и их обсуждение

Изучение поведения аутохтонной микрофлоры донных отложений при загрязнении их испытуемыми

концентрациями детергента показало, что сульфанола в концентрации 5000,0 мг/кг сразу после внесения резко угнетал размножение собственной микрофлоры песка. Различия по сравнению с контролем достигали 1,6 lg. На 3 сутки исследований отмечалась стимуляция роста аутохтонной микрофлоры при концентрациях 50,0 и 500,0 мг сульфанола на 1 кг песка. На 5 сутки выявлялось достоверное увеличение количества аутохтонной микрофлоры под воздействием испытуемых концентраций загрязнителя. Особенно интенсивный рост наблюдался в опытном водоёме с концентрацией сульфанола 5,0мг/кг (увеличение по сравнению с контролем в 50 раз). Количество сапрофитов в других опытных водоёмах составляло от 1 – 3 млн. микробов в 1г. песка и увеличивалось соответственно от 2 (концентрация 500,0 мг/кг) до 5 – 7 раз (концентрации 0,5 и 50,0 мг/кг). Следует отметить, что и в контроле на пятые сутки происходило увеличение количества сапрофитной флоры песка, но с меньшим, чем в опыте размахом.

После пятых суток интенсивность роста собственной флоры в пробах с содержанием сульфанола 0,5; 5,0 и 50,0 мг/кг песка снизилось, в пробах с концентрациями 500,0 и 5000,0 мг/кг снижение интенсивности размножения сапрофитов началось после 10 суток (до 10 суток в этих пробах отмечалось незначительное увеличение количества микроорганизмов).

Более сильно проявлялось угнетающее действие концентрации 5000,0 мг/кг на 20 сутки наблюдения (по сравнению с контролем количество сапрофитов снизилось на 2 lg). При действии других испытуемых концентраций отмечалось угнетение роста сапрофитов (по сравнению с контролем на 1 lg).

После 30 суток эксперимента существенных различий в изменении количества сапрофитов под воздействием всех испытуемых концентраций сульфанола не отмечено.

Учитывая, что донные отложения могут содержать различное количество органических соединений, был поставлен эксперимент по определению влияния токсиканта – сульфанола на выживаемость и динамику размножения аутохтонной флоры в песке, содержащем органику (бычья сыворотка). В присутствии бычьей сыворотки в первые дни эксперимента наблюдалось более интенсивное размножение сапрофитной микрофлоры, как в опытной, так и в контрольной группе. В динамике эксперимента на 10 сутки отмечалось наиболее значительная, достоверная стимуляция роста сапрофитов под влиянием концентраций 5,0; 50,0 и 500,0 мг/кг песка и в контроле. Во все этапы исследований наибольшая интенсивность размножения вызывалась концентрацией 5,0 мг/кг. Отмечена разница во времени появления пиков размножения аутохтонной флоры в песке с наличием и без органических веществ: на 1 и 10 сутки в песке с бычьей сывороткой, на 5-10 сутки в нативном песке. Общее количество оставалось достоверно более высоким в песке с бычьей сывороткой весь период наблюдения.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что ни одна из испытанных концентраций сульфанола не влияет на сроки выживания аллохтонной микрофлоры.

В течении всех наблюдений не отмечалось гибели аллохтонной микрофлоры ни от одной из исследуемых концентраций.

В тоже время уже на 3-5 день экспериментов начало проявляться стимулирующее действие высоких доз сульфанола. При этом увеличение интенсивности роста от концентрации 50,0 до 500,0 мг/кг на 5 день составляло 2 lg, от концентраций 5000,0 мг/кг – 3 lg по сравнению с исходными исследованиями, и , соответственно 1-1,5 lg по сравнению с контролем. Динамика размножения и отмирания аллохтонной микрофлоры в последующие сутки под влиянием концентраций 0,5-500,0 мг/кг практически не отличалась от контроля.

На 20 сутки наблюдалось увеличение числа сапрофитов (наиболее сильное при концентрации 5,0 мг/кг). К 30 суткам интенсивность роста при всех концентрациях (за исключением 0,5 мг/кг) снижается.

### Выводы

1. Результаты экспериментальных исследований по изучению влияния сульфанола на сапрофитную микрофлору донных отложений позволяют отметить, что все испытанные концентрации оказывали стимулирующее действие на рост как аутохтонной, так и аллохтонной микрофлоры. Чем выше концентрация сульфанола, тем его стимулирующее действие проявлялось ранее. По степени стимуляции размножения сапрофитной микрофлоры наибольшим эффектом обладают концентрации сульфанола 5,0 мг/кг песка. Концентрация сульфанола 5000,0 мг/кг песка (модель экстремальных ситуаций) к 30 суткам наблюдения действовало угнетающим образом на рост аутохтонной микрофлоры.

2. Ни одна из испытываемых концентраций не оказывала губительного действия на кишечную палочку, как в летний, так и в зимний периоды. В тёплый период уже в первые 3 суток отмечалось увеличение количества *E. coli* под воздействием сульфанола в концентрациях 5,0; 50,0 и 500,0 мг/кг. (соответственно 4,5 lg, 3,5 lg , 3,4 lg).

3. Угнетение способности к самоочищению донных осадков от антропогенного микробного загрязнения под воздействием сульфанола в концентрации 500,0 мг/кг подтверждается тем, что в контроле, а так же в опыте с 0,5 мг/кг сульфанола, к 30 суткам наблюдалось уменьшение количества микробов на 2lg, в то время, как в опытных сериях с содержанием сульфанола 500,0 мг/кг к 30 суткам количество кишечных палочек превышало исходные уровни. Отмечена определённая закономерность зависимости действия от концентрации – чем выше концентрация, тем действие интенсивнее. Концентрации 50,0 и особенно 500,0 мг/кг значительно снижали интенсивность самоочищающей способности песка от антропогенной патогенной флоры.

4. При изучении действия испытываемых концентраций сульфанола на *St. aureus* выявлена губительная для стафилококка концентрация - 500,0 мг/кг.

Уже на 2 сутки в опытной серии с данной концентрацией отмечалось ингибирующее действие сульфанола на *St. aureus* (количество его уменьшилось на 3lg), а на 3 сутки рост микроорганизмов вообще отсутствовал. Во всех остальных опытных сериях на 3 сутки отмечалось увеличение количества микроорга-

низмов на 1 lg (как по сравнению с 1 сутками, так и с контролем). В последующие дни наблюдений и до конца экспозиции не отмечалось разницы в динамике размножения *St aureus* в контроле и в опыте с содержанием сульфанола 0,5 мг/кг. Что касается концентрации 5,0 и 50,0 мг/кг, то они оказывали ингибирующее действие на рост микроорганизма. Причём, чем выше концентрация, тем ингибирование проявлялось ранее. Так концентрация 50,0 мг/кг угнетала его размножение уже на 5 сутки, а 5,0 мг/кг - лишь на 20 сутки. Результаты исследований свидетельствуют о высокой приспособляемости к выживанию в песке *St. aureus*, так как на протяжении всего времени наблюдения (30 суток) стафилококк сохранялся в больших количествах не только в опытных сериях, но и в контроле –  $1.12 \cdot 10^{10} \pm 0.3 \cdot 10^{10}$ .

Следовательно, *St. aureus*, в отличие от *E. Coli*, практически невозможно использовать в качестве индикаторного микроорганизма при контаминации морской среды подобными детергентами.

### Литература

1. Антонович Е.А., Подрушняк Е.А. Совершенствование методологии оценки риска, связанного с применением пестицидов, с учетом возрастной чувствительности детей // Актуальні проблеми екології та токсикології. Ч.1.-К., 1998.-с.8-29.
2. Барышников И.И., Лойт А.О., Савченков М.Ф. Экологическая токсикология (в 2-х частях). Ч.1.- Иркутск: Изд-во Иркут. Ун-та. 1991. С. 1- 168. - Ч. 2. - Иркутск. Изд-во Иркут. Ун-та, 1991.- С. 170-282.
3. Бокрис ДЖ. О. М. Химия окружающей среды. Пер. с англ. - М., Химия, 1982.-671с.
4. Гигиеническая оценка вредных веществ в воде / Под ред. Г. Н. Красовского.-М., СЭВ, 1987.- 146с.
5. Гуревич Р.А., Азиев Р.Г., Меньшиков В.В. Особенности прогнозирования последствий промышленных выбросов токсичных веществ с учетом их химических превращений в атмосфере //Токсикологические проблемы химических катастроф.-Л., 1991.-С. 35-39.
6. Задачи социально-гигиенического мониторинга как важнейшего механизма обеспечения санэпидблагополучия населения / Беляев Е.Н., Чибуряев В.И., Шевырева М.П., Лагунов С.И. //Гигиена и санитария.-2000.-№ 6.-С. 58-60.
7. Каган Ю.С., Штабский Б.М. Проблема изучения и оценки комбинированного действия ксенобиотиков // Токсикологический вестник.-1996.-№ 5.-С. 2-9.
8. Красовский Г.Н., Егорова Н.А. Гигиенические и экологические критерии вредности в области охраны водных объектов //Гигиена и санитария.-2000.-№ 6.-С.14-17.
9. Методологія експрес-експериментального обґрунтування гігієнічних нормативів ксенобіотиків у різних середовищах / Гжегоцький М.Р., Штабський Б.М., Федоренко В.І., Рубльов Д.Ю. //Лікарська справа.-1997.-№ 4.-С. 43-45.
10. Проблема единого эколого-гигиенического нормирования химических веществ в окружающей среде / Жолдакова З.И., Синицина О.О., Харчевникова Н.В., Зайцев Н.А. // Гигиена и санитария.-1998.-№4.-С. 57-62.
11. Шандала М.Г., Звиняцковский Я.И. Окружающая среда и здоровье населения.-К., Здоров'я, 1988.- 152с.
12. Штабский Б.М., Гжегоцький М.Р. Профилактическая токсикология и прикладная физиология : общность проблем и пути решения.-Львов, 2003.-344с.

### Summary

#### HYGIENIC SIGNIFICANCE AND INFORMATION VALUE OF MICROORGANISMS IN THE ASSESSMENT OF THE DENATURATION OF SEA ENVIRONMENT.

Rudenko Y.S.

Key words: denaturation of sea environment, indicatoric microorganisms, sulfanole, self-purification.

It was analyzed the possibility to use representatives of autochthonic and allochthonic microflora as the indicators of the denaturation of sea environment by detergents (sulfanole, bovine serum). It's shown the significance of intestinal microflora for assessment of the rate and character of the contamination of sea environment.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Odessa State Medical University.

Матеріал надійшов до редакції 14.06.05.

С.П.Московко

УДК 616.858-008.6:616.9-036.2:616-071

## СУЧАСНА КЛІНІЧНА СТРУКТУРА СИНДРОМУ ПАРКІНСОНІЗМУ: РЕЗУЛЬТАТИ КОГОРТНОГО ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

С.П.Московко

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра нервових хвороб, м. Вінниця

*В рамках популяційного епідеміологічного дослідження виділена когорта больных синдромом паркинсонизма, в которой при применении последовательного клинического алгоритма диагностики установлена современная нозологическая структура синдрома. Идиопатическая болезнь Паркинсона составляет 68 - 75% случаев. Мультисистемная атрофия обнаружена у 4,3% больных, прогрессирующий надъядерный паралич у 2,96%, кортико-базальная дегенерация у 1,34% и сосудистый паркинсонизм у 3,5% больных. 9,68% наблюдаемых составили случаи «атипичного паркинсонизма», в которых на момент обследования нет достаточно данных для точной нозологической квалификации.*

Ключевые слова: синдром паркинсонизма, нозологическая структура.

Останні десятиліття відмічені стрімким розвитком і трансформацією уявлень про синдром паркінсонізму - його поширеність, патофізіологічні процеси, терапевтичну реактивність, тощо. Результатом ретельних морфологічних досліджень стала доктрина про гетерогенність синдрому, значну варіабельність як фенотипових проявів, так і етіо-патогенетичних механізмів, що лежать в основі тих чи інших клінічних варіантів [1]. Оскільки досі не знайдено надійних патогномонічних лабораторних чи інструментальних засобів нозологічної діагностики, основна увага приділяється клінічній диференціації окремих форм синдрому, що заснована на суворому дотриманні вимог діагностичних критеріїв. У вітчизняній неврологічній науці та практиці тільки починається перегляд позицій та поглядів на синдром паркінсонізму і тому конче необхідні дані про сучасну клінічну структуру останнього саме в українській популяції. Метою цього дослідження було надати такі відомості про синдром паркінсонізму, базуючись на прийнятих сьогодні клінічних діагностичних критеріях.

### Матеріали і методи

Протягом 1992 - 2003 років в популяції Вінницької області (Подільський регіон України) проводилось епідеміологічне спостереження за синдромом паркінсонізму методом накопичувального Регістру. В цей період складалась і когорта хворих, яким був виставлений діагноз „синдром паркінсонізму” і які були направлені для амбулаторного чи стаціонарного обстеження в клініку нервових хвороб Вінницького національного медичного університету (372 пацієнта). Особливістю когортного дослідження було те, що всі хворі обстежувались одним фахівцем (автор) і за єдиною методикою, з застосуванням низки клінічних діагностичних критеріїв для діагнозу різних форм паркінсонізму. Враховуючи тривалий та випадковий відбір хворих у когарту, можна твердити, що це дозволило встановити

сучасну клінічну структуру синдрому в певній частині української популяції і отримати дані для порівняннi з аналогічними з інших місцевостей.

Використовувались клінічні діагностичні критерії для хвороби Паркінсона (ХП) [1], мультисистемної атрофії (МСА) [2], прогресуючого над'ядерного параличу (ПНП) [3], кортико-базальної дегенерації (КБД) [4], есенційного тремтіння (ЕТ) [5], хвороби дифузних тілець Леві [6], судинного паркінсонізму (СП) [7]. Нижче буде викладена процедура виділення окремих форм синдрому і основні її результати.

### Результати та їх обговорення

Основою процедури виділення форм синдрому паркінсонізму є застосування покрокових клінічних діагностичних критеріїв для ідіопатичної хвороби Паркінсона [1]. На першому кроці має бути встановлена наявність самого синдрому паркінсонізму за правилом: брадикінезія + щонайменше одне з наступних - тремтіння у спокої, ригідність м'язів та постуральна нестабільність. Відсутність вирішальної ознаки - брадикінезії, примусила виділити з загальної когорти 372 хворих групу з 35 осіб (12 чоловіків і 23 жінки), яким встановлено діагноз есенційного тремтіння (при первинному діагнозі - паркінсонізм). На наш погляд, необхідно привертати увагу до цієї категорії хворих - помилкова діагностика не є рідкою, а лікування, що звичайно призначається зрозуміло неефективне, хоча може тривати роками. В нашій серії хворих середній термін призначення антипаркінсонівської терапії (частіше холінолітики, але і леводопні препарати) становив 3-4 роки.

Основні ознаки, що характеризували групу в цілому і могли слугувати джерелом помилок, були наступні. Загальна брадикінезія була відсутня у всіх пацієнтів, хоча у 9 з них (25,7%) відмічені окремі позитивні тести на брадикінезію в руках, що може бути наслідком стійкого високого амплітудного тремтіння. Вік хворих з пози-

тивними тестами переважав середній вік всієї групи ( $63,89 \pm 12,26$  року проти  $57,74 \pm 13,38$  року), що може бути відображенням і вікових тенденцій у появі окремих паркінсонівських ознак. Сімейний анамнез у відношенні тремтіння був у 10 хворих (5 чоловіків і 5 жінок), що дещо частіше, ніж при власне паркінсонізмі. У 9 з них захворювання починалось з тремтіння рук, в той час як з 25 „спорадичних“ випадків такий початок мали лише 11 (44%). У більшості (14 пацієнтів, 56%) хвороба маніфестувала тремтінням голови, до якого згодом приєдналось і тремтіння рук. Цікаво, що з цих 14 хворих 13 - жінки.

Супутня фокальна дистонія не є рідким феноменом при ЕТ. 2 з 10 „сімейних“ випадків ЕТ мали фокальну шийну дистонію, а з 25 спорадичних випадків у 9 хворих (36%) спостерігались фокальні дистонії (7 - шийна, 1 - оро-мандибулярна і 1 - писальний спазм).

Характер тремтіння здебільшого був класичним, постуральним з кінетичним компонентом. Але у 10 хворих групи можна було відмітити і статичний компонент тремтіння. У половини цих хворих відмічались легко позитивні акінетичні тести. Саме така ситуація становить найбільшу складність у питаннях діагностики. До того ж, 12 хворих групи (34,3%) мали очевидну асиметрію проявів тремтіння, що формально може розглядатись в площині позитивних критеріїв синдрому паркінсонізму і ХП. При короткому анамнезі проявів, пізньому початку захворювання і моносимптомності (тільки тремтіння в руках, відсутнє тремтіння голови) можуть виникнути суттєві труднощі у кваліфікації випадків. На наш погляд, вирішальну роль можуть відігравати наступні моменти: наявність кінетичного компонента тремтіння, який переважає звичайно за амплітудою статичний, відсутність ригідності і чітко негативний відгук на препарати леводопи. Слід також детально з'ясувати у пацієнта обставини, коли тремтіння йому найбільше заважає в повсякденній активності (у спокої чи при виконанні рухів, утриманні предметів, тощо). Ці відомості можуть більш чітко вказати на характер тремтіння (познокінетичний), ніж результати об'єктивного дослідження, коли важко надати перевагу тому чи іншому компоненту.

Найбільш складне і дискусійне питання при співіснування ЕТ та ХП, тобто про розвиток останньої у хворих, що вже мали чіткі ознаки есенційного тремтіння. Зважаючи на те, що поширеність ЕТ в популяції майже в 5 раз вища за ХП (хоча більшість випадків залишається не діагнованими), подібний розвиток подій не виключений і тривале спостереження за хворими може змінити кваліфікацію випадку. Але поки всі хворі, що нами спостерігались, підпадали під запропоновані кооперативні критерії діагностики ЕТ [5], займаючи категорії „визначеного“, „вірогідного“, або рідше — „можливого“ ЕТ (5 хворих з ізольованим тремтінням голови). В усякому разі, в процесі діагностики паркінсонізму встановлення діагнозу ЕТ є клінічною реальністю.

При наявності у хворих брадикінезії (337 осіб), важливим є її поєднання з іншими симптомами. Класичну комбінацію брадикінезії з тремтінням у спокої та ригідністю ми знайшли у 139 випадках (41,25%) і ще у 137 (40,65%) випадках до них приєднувалась постуральна нестабільність, яка позначає розвинені стадії захворювання. Саме такі комбінації в подальшому частіше приводили до діагнозу ідіопатичної ХП. А от при поєднанні брадикінезії з ригідністю та постуральною нестабільністю (47 хворих, 13,95%) чи брадикінезії тільки з ригідністю (11 хворих, 3,26%) більш вірогідним був діагноз синдрому „паркінсонізм-плюс“ (МСА, ПНП, КБД чи СП). Комбінації брадикінезії з тремтінням і постуральною нестабільністю не виявлено в жодному випадку. Рання ж поява постуральної нестабільності повинна завжди викликати сумнів у ідіопатичному походженні синдрому.

Наступний крок діагностичного алгоритму - перевірка критеріїв, які виключають ХП. Перелік їх наведений в критеріях UKPDS [1], але в дещо зміненому і розширеному вигляді вони відомі, як „червоні прапорці“ - симптоми, що повинні насторожувати щодо атипичного паркінсонізму (табл. 1). Слід відмітити, що не всі з вказаних критеріїв наразі можуть бути застосовані - для деяких має пройти певний час спостереження за хворим (реакція на лікування чи леводопні дискінезії, наприклад). Тому важливим є періодичний перегляд діагнозу і контроль відповідності стану хворого сукупності критеріїв.

Таблиця 1  
„Червоні прапорці“ („red flags“): клінічні ознаки і симптоми, які мають викликати сумнів у діагнозі ідіопатичної хвороби Паркінсона (адаптовано за O. Pogarell and W. Oertel, 1999)

Швидке прогресування
Рання постуральна нестабільність та падіння
Перманентна прикутість до крісла незважаючи на лікування
Нерегулярний сплескоподібний тремор/міоклонус
Автономні розлади (ортостатична гіпотензія, Шин копальні стани, імпотенція на початкових стадіях перебігу хвороби, нетримання або затримка сечі, ангідроз)
Частковий або відсутній відгук на достатні дози леводопи (800 - 1000 мг/добу, якщо переноситься задовільно)
Відсутність, чи навпаки наявність, але атипичних викликаних леводопою насильних рухів, особливо в обличчі та шиї, які часто викликаються дуже малими її дозами
Ненормальні рухи очима, поза ступінню, яка спостерігається при ХП
Виражена дизартрія
Виражена дисфагія
Непропорційний антекокліс
Контрактури
Холодні синюшні руки, феномен Рейно, викликаний ерготаміновими препаратами
Стридорозне дихання, зітхання, посилене хрюпіння чи стогнання

Застосування підтримуючих, позитивних критеріїв діагнозу ХП (3-й крок за UKPDS [1]) дозволило впевнено виділити групу з 256 випадків ідіопатичного паркінсонізму. Інші ж 81 хворий мали атипові ознаки і в подальшому були кваліфіковані в одну з категорій синдрому „паркінсонізм-плюс” (табл. 2). Зважаючи на популяційний характер відбору загальної когорти хворих, можливо твердити з певною мірою впевненості, що наведена питома вага окремих захворювань та синдромів відбиває ситуацію з реальною їх розповсюдженістю і може слугувати для орієнтування в епідеміологічних питаннях.

Таблиця 2

Нозологічна структура когорти хворих з первинним діагнозом „синдром паркінсонізму” (абсолютні показники і відсоткові значення)

Нозологічна група	Кількість хворих	% (% без урахування есенційного тремтіння)
Ідіопатична хвороба Паркінсона	256	68,72 (75,96)
Множинна системна атрофія	16	4,30 (4,75)
Прогресуючий над'ядерний параліч	11	2,96 (3,26)
Кортико-базальна дегенерація	5	1,34 (1,48)
Судинний паркінсонізм	13	3,50 (3,86)
Атиповий паркінсонізм	36	9,68 (10,68)
Есенційне тремтіння	35	9,41
Всього	372	100

Необхідно зауважити, що наведені дані характеризують як цілу досліджувану групу, так і окремо синдром паркінсонізму і відбивають реальну повсякденну діагностичну практику. Саме з цієї точки зору вважаємо за доцільне виділення окремої категорії - „атипового паркінсонізму”, до якої входять насамперед випадки з невизначеною нозологічною приналежністю. За нашими даними, до цієї групи відносяться такі спостереження, для яких на поточному етапі дослідження впевнений діагноз не може бути встановлений за браком специфічних симптомів. Але в них є щонайменше одна ознака, яка суперечить діагнозу ідіопатичної хвороби Паркінсона. Така діагностична категорія є переважно тимчасовою і з подовженням спостереження випадок має переходити до інших позначень, але клінічна реальність змушує визнавати існування невизначених нозологічно хворих і фактично це є однією з ступенів діагностичного алгоритму.

## Висновки і перспективи подальших досліджень

1. В сучасній нозологічній структурі синдрому паркінсонізму, яку можливо встановити за виконання умов клінічних діагностичних критеріїв, ідіопатична хвороба Паркінсона складає 68 - 76%. Неідіопатичні форми синдрому займають 25 - 30%.

2. В популяційній когорті хворих з первинним діагнозом синдрому паркінсонізму встановлені наступні клінічні форми: множинна системна атрофія (4,3%>), прогресуючий над'ядерний параліч (2,96%), кортико-базальна дегенерація (1,34%>), судинний паркінсонізм (3,5%). Випадки з невизначеною до певного часу нозологічною приналежністю доцільно виділяти в категорію „атипового паркінсонізму” (9,68%>).

3. В повсякденній практиці є до 10% і більше випадків, які помилково діагностуються, як паркінсонізм, але насправді представляють собою діагностично складні форми есенційного тремтіння.

4. Процедура діагностики синдрому паркінсонізму має ґрунтуватись на послідовному виконанні вимог клінічних діагностичних критеріїв.

## Література

1. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 1992. - Vol. 55. - P. 181 - 184.
2. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy / Gilman S., Low P.A., Quinn N., Albanese A., Ben-Shlomo Y., Fowler C.J., Kaufmann H., Lang A.E., Lantos P.L., Litvan I., Mathias C.J., Oliver E., Robertson D., Wenning G.K. // J. Auton. Nerv. Syst. - 1998. - Vol. 74. - P. 189 - 192.
3. Litvan I., Agid Y., Calne D. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop // Neurology. - 1996. - Vol. 47. - P. 1 - 9.
4. Tison F. Criteres diagnostiques des syndromes parkinsoniens // Rev. Neurol. (Paris). - 2003. - Vol. 159. - 5 pt 2. - P. 3S19 - 3S23.
5. Jankovic J. Essential tremor: A Heterogenous Disorder // Mov. Disord. - 2002. - Vol. 17, No. 4. - P. 638 - 644.
6. Verghese J., Crystal H.A., Dickson D.W. Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy body // Neurology. - 1999. - Vol. 53. - P. 1974-1982.
7. Левин О.С. Экстрапирамидные синдромы при цереброваскулярных заболеваниях // Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н.Штока, И.А.Ивановой-Смоленской, О.С.Левина. - М.: МЕДпресс-информ, 2002. - С. 503 - 526.

## Summary

### Recent clinical structure of Parkinson's syndrom: results of cohort epidemiologic study Moskovko S.P.

Key words: parkinsonian syndromes, modern nosological structure..

Within the framework of population epidemiological research the cohort of patients with parkinsonian syndrome is allocated. With application of consecutive clinical diagnostic algorithm the modern nosological structure have established. Idiopathic Parkinson's disease makes 68 - 75 % of cases. The multiple system atrophy is found out in 4,3 % of patients, progressive supranuclear palsy at 2,96 %, corticobasal degeneration at 1,34 % and a vascular parkinsonism at 3,5 % of patients. 9,68 % of observations have made cases of "atypical parkinsonism" in which at the moment of inspection is not present enough data for exact nosological qualification.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Vinnicia National Medical University named after M. I. Pirogov

Матеріал надійшов до редакції 24.05.05