

Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія»  
Українська Академія наук національного прогресу

# Проблеми екології та медицини

Том 11 №1-2 2007

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить раз на місяці

## З м і с т

## - С Т А Т Т І -

### ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

ВПЛИВ ЕДАФІЧНИХ ФАКТОРІВ НА НАКОПИЧЕННЯ ФТОРИДІВ РОСЛИНАМИ ЛУЧНИХ БІОТОПІВ  
ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

**Руденко С.С., Перепелиця О.О.** .....3

### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ ТА АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ  
АНГІОТЕНЗИНУ II ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ: ВПЛИВ НА КАРДІОГЕМОДИНАМІКУ І БІОМАРКЕРИ  
СИСТЕМНОГО ІМУНОЗАПАЛЕННЯ

**Ащеулова Т.В.** .....8

НАРУШЕНИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ  
ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

**Костина В.Н., Гольденберг Ю.М., Петров Е.Е.** .....11

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

**Шумейко І.А.** .....15

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН КАК  
МОНИТОРИНГОВЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ОЦЕНКИ ТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ КСЕНОБИОТИКОВ НА  
ОРГАНИЗМ

**Зайцева О.В., Жуков В.И., Антюфеева О.И., Моисеенко А.С., Мещерякова О.П.,  
Лаврентьева О.Ю., Ващук Н.А.,..... 19**

РОЛЬ ППАР–ГАММА В РЕГУЛЯЦІЇ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

**Кайдашев І.П.....25**

РОЛЬ ППАР- $\gamma$  В ПАТОГЕНЕЗІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ, АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО  
СИНДРОМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Кайдашев І.П., Беркало Л.В., Куценко Л.О., Боброва Н.О., Шликова О.А.,  
Кайдашева Е.І., Микитюк М.В. ....29**

## - С Т А Т Т І -

### ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

© Руденко С.С., Перепелиця О.О.  
УДК 504 (477.85)

#### **ВПЛИВ ЕДАФІЧНИХ ФАКТОРІВ НА НАКОПИЧЕННЯ ФТОРИДІВ РОСЛИНАМИ ЛУЧНИХ БІОТОПІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ**

**Руденко С.С., Перепелиця О.О.**

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, м. Чернівці  
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

*Для большинства исследуемых видов общие зависимости влияния эдафических факторов на содержание фторидов в растениях не установлены. Среди 50 видов только Plantago lanceolata L. проявляет достоверную зависимость накопления фторидов от большинства из исследуемых эдафических факторов, в меньшей мере такую зависимость проявляют Artemisia vulgaris L., Rumex acetosa L., Agrimonia eupatoria L. и Verbascum thapsus L. Достоверные корреляционные зависимости от одного из исследуемых эдафических факторов проявляют 9 видов.*

**Ключевые слова:** растения лучных биотопов, накопление фторидов, эдафические факторы

На сьогодні все більше значення набувають дослідження акумуляції хімічних елементів рослинами [1, 2, 4, 5, 9]. Ці дослідження дозволяють з'ясувати характер взаємовідносин між рослинністю та середовищем у біогеоценозі, дають можливість здійснювати науково обґрунтовану заготівлю рослинної сировини з високим вмістом біогенних елементів, а також проводити індикацію територій за видами-концентраторами.

Метою роботи було вивчення впливу едафічних факторів (кислотність, сума ввібраних основ, гумус, фосфор, калій, азот) на накопичення фторидів рослинами лучних біотопів Чернівецької області.

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

Об'єктом досліджень обрано рослини та ґрунт лучних біоценозів у межах 10 фізико-географічних районів Чернівецької області. Досліджувані ділянки виділяли на відстані 10 км від підприємств та населених пунктів і 3-5 км від центральних доріг. Площа ділянок становила 100 м<sup>2</sup>.

Збір рослин проводили за загальноприйнятими методиками. Види рослин визначали за «Определителем высших растений Украины» [8]. Проаналізовано 50 видів рослин лучних біоценозів, що є представниками 21 родини. Вміст фторидів у рослинах визна-

чали потенціометричним методом із фторидселективним електродом ЭК-120101 [12].

Зразки ґрунту відбирали в межах орного шару (0-20 см) за загальноприйнятою методикою [3]. Вміст обмінних форм фторидів у ґрунті визначали потенціометричним методом з фторидселективним електродом [11]. Визначення обмінної кислотності (рН<sub>KCl</sub>) проводили потенціометричним методом, гідролітичної кислотності (ГК) - методом Каппена, суми ввібраних основ (СВО) – методом Каппена-Гільковіца, гумусу – методом Тюріна, фосфору та калію – методом Кірса-нова, азоту – методом Корнфілда [10]. Результати опрацьовані з допомогою пакету програми «Statistica-7.0».

#### **Результати та їх обговорення**

Результати аналізу свідчать, що ґрунти Чернівецької області характеризуються значними коливаннями вмісту фторидів, що пояснюється відмінностями властивостей досліджуваних зразків (табл. 1.)

Значний діапазон коливань середнього вмісту фторидів у різних видів рослин свідчить (табл.2), що умови зростання та видова приналежність рослин впливають на їх накопичення.

Таблиця 1  
Фізико-хімічні властивості ґрунту в досліджених лучних біотопах Чернівецької області

Місце розміщення лучного біотопу	Вміст обмінних фторидів, мг/кг	pH <sub>KCl</sub>	ГК, мг-екв/100 г	СВО, мг-екв/100 г	Гумус, мг/1 кг ґрунту	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , мг/1 кг ґрунту	K <sub>2</sub> O, мг/1 кг ґрунту	N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , мг/1 кг ґрунту
с. Турятка	0,93	6,1	1,13	8,2	3,2	47	178	98
с.Новоселиця	0,51	6,2	1,90	15,0	5,0	86	187	151
с.Гринячка	0,76	6,8	3,96	9,2	5,0	39	234	154
с.Росошани	0,82	6,3	1,43	18,9	5,1	120	247	155
с.Долиняни	3,99	6,4	0,81	22,8	4,0	39	182	140
с.Вашківці	1,52	5,2	4,92	7,2	3,3	12	90	147
с.Байраки	0,95	6,1	0,33	22,5	4,0	93	190	112
с.Нагоряни	4,72	7,4	0,30	23,8	5,1	206	195	115
с.Шурдин	1,43	4,4	3,63	8,5	2,2	233	58	129
с.Шепіт	2,86	5,2	6,97	2,2	1,7	28	40	60
с.Репуженці	0,96	5,4	3,19	3,0	1,3	18	48	109
с.Чорнівка	0,77	5,0	2,80	7,7	2,1	39	167	105

Таблиця 2  
Вміст фторидів у рослинах лучних біотопів Чернівецької області

№ з/п	Назва виду	Середній вміст фторидів, мг/кг сух.маси
<b>Надземна частина</b>		
1.	<i>Achillea submillefolium</i> L.	0,62±0,029
2.	<i>Agrimonia eupatoria</i> L.	0,72±0,075
3.	<i>Artemisia absinthium</i> L.	0,57±0,058
4.	<i>Artemisia annua</i> L.	1,01±0,609
5.	<i>Artemisia austriaca</i> Jacq.	0,39±0,006
6.	<i>Artemisia vulgaris</i> L.	0,53±0,048
7.	<i>Astragalus glycyphyllos</i> L.	1,69±0,523
8.	<i>Berteroa incana</i> L.DC.	0,69±0,158
9.	<i>Bidens tripartita</i> L.	1,76±0,180
10.	<i>Campanula persicifolia</i> L.	1,78±0,685
11.	<i>Carlina cirsoides</i> K.	1,66±0,301
12.	<i>Centaurea diffusa</i> Lam.	0,98±0,148
13.	<i>Centaurea jacea</i> L.	0,94±0,093
14.	<i>Chamaerion angustifolium</i> (L.) Holub	1,25±0,058
15.	<i>Cichlorium intybus</i> L.	0,63±0,030
16.	<i>Clinopodium vulgare</i> L.	1,39±0,428
17.	<i>Coronilla varia</i> L.	1,28±0,533
18.	<i>Daucus carota</i> L.	0,64±0,055
19.	<i>Echium vulgare</i> L.	1,77±0,097
20.	<i>Erigeron canadensis</i> L.	0,86±0,150
21.	<i>Equisetum arvense</i> L.	0,69±0,087
22.	<i>Eryngium campestre</i> L.	1,58±0,696
23.	<i>Euphorbia cyparissias</i> L.	1,30±0,106
24.	<i>Heracleum sibiricum</i> L.	1,06±0,484
25.	<i>Hypericum perforatum</i> L.	0,57±0,123
26.	<i>Lavatera thuringiaca</i> L.	0,95±0,464
27.	<i>Leucanthemum vulgare</i> Lam.	1,22±0,093
28.	<i>Linaria vulgaris</i> Mill.	1,23±0,153
29.	<i>Lotus arvensis</i> Pers.	1,61±0,199
30.	<i>Matricaria perforata</i> Merat	0,44±0,077
31.	<i>Melilotus officinalis</i> (L.) Pall	0,90±0,311
32.	<i>Mentha arvensis</i> L.	0,51±0,043
33.	<i>Plantago lanceolata</i> L.	2,69±0,805
34.	<i>Plantago major</i> L.	0,72±0,053
35.	<i>Polygonum aviculare</i> L.	1,03±0,149
36.	<i>Prunella vulgaris</i> L.	0,55±0,069
37.	<i>Rorippa sylvestris</i> (L.)	0,69±0,208
38.	<i>Rumex acetosa</i> L.	1,50±0,261
39.	<i>Salvia verticillata</i> L.	0,92±0,226
40.	<i>Scabiosa ochroleuca</i> L.	0,94±0,213
41.	<i>Stachys germanica</i> L.	0,45±0,155
42.	<i>Stachys palustris</i> L.	0,60±0,079
43.	<i>Stenactis annua</i> Nees	0,84±0,048
44.	<i>Taraxacum officinale</i> Webb. Ex Wigg	0,86±0,017
45.	<i>Trifolium arvense</i> L.	2,23±1,161

46.	<i>Trifolium pratense</i> L.	1,13±0,053
47.	<i>Urtica urens</i> L.	1,30±0,481
48.	<i>Verbascum thapsus</i> L.	2,19±0,517
49.	<i>Verbena officinalis</i> L.	0,35±0,085
50.	<i>Xanthium strumarium</i> L.	1,03±0,222
Підземна частина		
1.	<i>Achillea submillefolium</i> L.	1,15±0,130
2.	<i>Agrimonia eupatoria</i> L.	1,60±0,044
3.	<i>Artemisia absinthium</i> L.	0,58±0,043
4.	<i>Artemisia austriaca</i> Jacq.	1,30±0,197
5.	<i>Artemisia vulgaris</i> L.	0,77±0,043
6.	<i>Bidens tripartita</i> L.	1,46±0,174
7.	<i>Centaurea jacea</i> L.	1,55±0,175
8.	<i>Chamaerion angustifolium</i> (L.) Holub	2,98±0,111
9.	<i>Cichlorium intybus</i> L.	0,68±0,068
10.	<i>Daucus carota</i> L.	1,02±0,185
11.	<i>Echium vulgare</i> L.	1,12±0,221
12.	<i>Eryngium campestre</i> L.	0,55±0,220
13.	<i>Hypericum perforatum</i> L.	0,37±0,117
14.	<i>Matricaria perforata</i> Merat	0,54±0,014
15.	<i>Mentha arvensis</i> L.	0,60±0,037
16.	<i>Plantago lanceolata</i> L.	4,29±0,543
17.	<i>Plantago major</i> L.	1,94±0,354
18.	<i>Polygonum aviculare</i> L.	1,72±0,448
19.	<i>Rumex acetosa</i> L.	1,54±0,089
20.	<i>Stachys germanica</i> L.	1,53±0,601
21.	<i>Verbascum thapsus</i> L.	2,01±1,068
22.	<i>Verbena officinalis</i> L.	0,60±0,284

Для вивчення впливу хімічних властивостей ґрунту на вміст фторидів у рослинах був застосований кореляційний аналіз.

Результати аналізу свідчать про неоднозначну залежність накопичення фторидів рослинами від сольового рН ( $pH_{KCl}$ ), гідролітичної кислотності (ГК), суми ввібраних основ (СВО) ґрунту (табл.3).

З 35 досліджуваних видів тільки для 5 встановлено достовірну кореляційну залежність накопичення фторидів від  $pH_{KCl}$ . Серед них *Urtica urens* L. та *Echium vulgare* L., для надземної частини яких встановлена зворотня, а для *Artemisia vulgaris* L., *Plantago lanceolata* L. – пряма кореляційна залежність. Щодо коренів зворотню кореляційну залежність встановлено для *Plantago lanceolata* L. та *Verbascum thapsus* L.

Отже, незначна кількість видів виявляє достовірну залежність акумуляції фторидів від  $pH_{KCl}$ , і тільки для *Plantago lanceolata* L. таку залежність виявлено для надземної та підземної частин.

Для одного виду – *Plantago lanceolata* L. (надземна частина) встановлено пряму кореляцію між вмістом фторидів та ГК ґрунту. Для інших видів достовірних залежностей із показником ГК не виявлено.

Встановлено зворотний достовірний кореляційний зв'язок між вмістом фторидів та СВО ґрунту для надземної частини *Artemisia absinthium* L. та прямий – для *Plantago lanceolata* L. Для підземної частини *Rumex acetosa* L. та *Artemisia absinthium* L. встановлено пряму кореляцію, для *Verbascum thapsus* L. – зворотню. Отже, лише 4 види характеризуються достовірною залежністю вмісту фторидів від СВО ґрунту, серед яких тільки в *Artemisia absinthium* L. ця залежність виявлена і в підземній частині, і в надземній.

Вивчення залежності накопичення фторидів від вмісту в ґрунті гумусу та елементів живлення вказує

на видову специфіку їх поглинання рослинами. Аналіз результатів свідчить про достовірну пряму кореляційну залежність щодо накопичення фторидів надземною частиною *Euphorbia cyparissias* L. та *Artemisia austriaca* Jacq від вмісту гумусу в ґрунті. Для підземної частини *Centaurea jacea* L., *Matricaria perforata* Merat, *Rumex acetosa* L. встановлено пряму достовірну кореляцію, для *Plantago lanceolata* L. – зворотню. Отже, тільки 6 видів із 35 досліджуваних виявляли залежність між накопиченням фторидів та вмістом гумусу в ґрунті.

Дослідження закономірностей накопичення фторидів рослинами від вмісту фосфору в ґрунті засвідчило, що достовірний прямий зв'язок має місце для надземної частини *Agrimonia eupatoria* L., *Plantago lanceolata* L., *Chamaerion angustifolium* (L.) Holub. та коренів *Rumex acetosa* L. Отже, у зазначених видів при збільшенні фосфору в ґрунті збільшується вміст фторидів у рослинах.

Результати кореляційного аналізу залежності накопичення фторидів рослинами від вмісту калію у ґрунті свідчать про достовірну пряму залежність для надземної частини *Agrimonia eupatoria* L. та підземної частини *Artemisia vulgaris* L., зворотню – для надземної частини *Plantago major* L. Отже, лише 3 види з досліджуваних виявляли достовірну залежність накопичення фторидів від вмісту калію в ґрунті.

Вивчення залежності між накопиченням фторидів рослинами та вмістом в ґрунті азоту засвідчило достовірну позитивну кореляцію тільки для 2 видів – *Stachys palustris* L. (надземна) та *Artemisia vulgaris* L. (підземна). Для цих видів при збільшенні вмісту азоту в ґрунті збільшується концентрація фторидів у рослині.

Таблиця 3.  
Коефіцієнти кореляції між вмістом фторидів у рослинах та фізико-хімічними властивостями ґрунтів лучних біотопів  
Чернівецької області

Назва виду	pH		ГК		СВО		Гумус		P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>		K <sub>2</sub> O		N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
Надземна частина														
<i>Achillea submillefolium</i> L.	-0,70	0,19	0,60	0,28	-0,46	0,44	-0,63	0,26	-0,76	0,14	-0,24	0,69	-0,68	0,21
<i>Agrimonia eupatoria</i> L.	-0,23	0,77	0,63	0,37	0,47	0,53	0,18	0,82	0,97	0,03	0,98	0,03	0,63	0,37
<i>Artemisia austriaca</i> Jacq.	0,36	0,77	0,21	0,87	0,41	0,73	1,0	0,04	0,72	0,49	0,79	0,42	0,22	0,86
<i>Artemisia absinthium</i> L.	-0,90	0,29	0,69	0,51	-1,0	0,03	-0,99	0,10	-1,0	0,06	-0,95	0,21	-0,85	0,36
<i>Artemisia vulgaris</i> L.	1,0	0,04	0,77	0,44	0,81	0,40	0,51	0,66	0,60	0,59	0,51	0,66	0,52	0,65
<i>Berteroia incana</i> L.DC.	0,01	0,99	-0,55	0,63	0,72	0,49	-0,91	0,28	-0,41	0,73	-0,51	0,66	-0,16	0,90
<i>Bidens tripartita</i> L.	0,97	0,16	0,84	0,36	0,68	0,52	0,98	0,14	0,58	0,61	0,68	0,52	0,98	0,12
<i>Campanula persicifolia</i> L.	0,99	0,08	-0,99	0,11	0,92	0,26	0,71	0,50	0,98	0,12	0,88	0,79	-0,56	0,62
<i>Carlina cirsioioides</i> K.	-0,13	0,92	0,21	0,87	0,10	0,94	0,12	0,93	0,74	0,47	0,19	0,88	0,83	0,38
<i>Centaurea jacea</i> L.	-0,14	0,78	-0,34	0,51	0,51	0,30	-0,21	0,70	0,18	0,73	0,07	0,90	-0,29	0,58
<i>Cichlorium intybus</i> L.	-0,40	0,50	0,80	0,10	0,62	0,27	0,45	0,45	0,57	0,32	0,31	0,61	0,09	0,89
<i>Chamaerion angustifolium</i> (L.)	-0,66	0,54	0,83	0,38	0,96	0,18	0,98	0,14	1,0	0,05	0,98	0,12	0,97	0,16
<i>Coronilla varia</i> L.	0,14	0,91	-0,57	0,61	0,79	0,42	-0,72	0,49	-0,90	0,28	0,11	0,93	-0,35	0,78
<i>Daucus carota</i> L.	-0,12	0,88	0,01	0,99	0,61	0,39	0,26	0,74	0,54	0,46	0,34	0,66	0,38	0,62
<i>Echium vulgare</i> L.	-1,0	0,05	0,51	0,65	-0,67	0,54	-0,91	0,28	-0,45	0,24	-0,07	0,96	0,88	0,32
<i>Erigeron canadensis</i> L.	0,47	0,69	-0,24	0,84	-0,70	0,95	-0,13	0,92	-0,41	0,73	-0,16	0,90	-0,11	0,93
<i>Eryngium campestre</i> L.	0,08	0,95	-0,24	0,84	0,38	0,75	-0,36	0,67	-0,63	0,57	-0,49	0,68	0,34	0,78
<i>Equisetum arvense</i> L.	-0,40	0,60	0,79	0,21	-0,88	0,12	-0,61	0,39	-0,71	0,30	-0,66	0,34	-0,48	0,52
<i>Euphorbia cyparissias</i> L.	0,42	0,73	0,56	0,62	0,99	0,10	1,0	0,03	0,86	0,35	0,51	0,66	0,15	0,91
<i>Linaria vulgaris</i> Mill.	0,77	0,08	0,65	0,17	0,67	0,15	0,30	0,57	0,41	0,42	0,20	0,70	0,34	0,51
<i>Lotus arvensis</i> Pers.	0,85	0,15	-0,42	0,58	0,52	0,48	0,59	0,42	0,87	0,14	0,35	0,65	-0,44	0,56
<i>Matricaria perforata</i> Merat	-0,35	0,65	0,17	0,83	0,08	0,92	0,21	0,79	0,41	0,59	0,71	0,29	0,28	0,72
<i>Mentha arvensis</i> L.	-0,18	0,82	0,36	0,64	0,61	0,39	0,44	0,56	0,48	0,52	0,14	0,86	0,56	0,44
<i>Plantago lanceolata</i> L.	0,95	0,05	-0,74	0,26	1,0	0,05	0,91	0,09	0,99	0,05	0,62	0,38	-0,14	0,86
Назва виду	pH		ГК		СВО		Гумус		P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>		K <sub>2</sub> O		N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	
<i>Plantago major</i> L.	0,53	0,47	-0,72	0,28	0,60	0,40	-0,92	0,08	-0,16	0,85	-0,97	0,03	0,54	0,46
Підземна частина														
<i>Polygonum aviculare</i> L.	-0,27	0,73	0,34	0,66	-0,31	0,69	-0,04	0,96	-0,38	0,62	-0,25	0,75	0,16	0,84
<i>Prunella vulgaris</i> L.	-0,62	0,58	0,97	0,17	0,73	0,48	0,91	0,27	0,65	0,55	0,26	0,84	0,90	0,28
<i>Rumex acetosa</i> L.	0,56	0,62	-0,37	0,76	0,89	0,30	0,85	0,35	0,95	0,19	0,69	0,52	0,87	0,32
<i>Stachys palustris</i> L.	0,97	0,15	-0,92	0,26	0,88	0,32	0,95	0,20	0,92	0,26	0,53	0,65	1,0	0,01
<i>Stenactis annua</i> Nees	-0,78	0,43	0,57	0,61	0,99	0,10	0,94	0,22	0,98	0,14	0,78	0,43	0,31	0,80
<i>Trifolium arvense</i> L.	0,56	0,62	0,97	0,15	0,92	0,26	0,92	0,26	1,0	0,07	0,95	0,21	0,95	0,20
<i>Trifolium pratense</i> L.	-0,54	0,46	0,28	0,72	0,11	0,89	0,39	0,61	0,63	0,37	0,04	0,96	0,75	0,25
<i>Urtica urens</i> L.	-1,0	0,01	0,95	0,21	-0,89	0,30	-0,98	0,13	-0,98	0,12	-0,99	0,08	-0,94	0,22
<i>Verbascum thapsus</i> L.	-0,79	0,42	0,95	0,20	-0,87	0,32	-0,99	0,07	-0,69	0,51	-0,99	0,09	-0,95	0,20
<i>Xanthium strumarium</i> L.	-0,72	0,49	0,39	0,75	0,98	0,11	0,99	0,09	0,91	0,28	0,59	0,60	0,63	0,56
Підземна частина														
<i>Achillea submillefolium</i> L.	0,26	0,83	-0,01	0,99	-0,30	0,81	-0,35	0,77	-0,61	0,58	-0,38	0,75	-0,33	0,79
<i>Agrimonia eupatoria</i> L.	0,92	0,08	0,54	0,46	-0,04	0,96	0,75	0,25	0,38	0,62	-0,14	0,86	0,76	0,24
<i>Artemisia absinthium</i> L.	0,99	0,10	0,19	0,88	1,0	0,05	0,71	0,49	0,26	0,84	0,39	0,75	0,91	0,27
<i>Artemisia vulgaris</i> L.	-0,40	0,74	0,92	0,25	0,90	0,29	0,53	0,65	0,99	0,10	1,0	0,03	1,0	0,05
<i>Bidens tripartita</i> L.	-0,01	0,99	0,74	0,47	0,88	0,31	0,46	0,70	0,64	0,56	0,53	0,65	0,44	0,71
<i>Centaurea jacea</i> L.	0,82	0,09	-0,51	0,38	0,76	0,14	0,98	0,01	0,75	0,14	0,86	0,06	0,42	0,48
<i>Chamaerion angustifolium</i> (L.)	-0,93	0,24	0,99	0,08	-0,98	0,12	-0,97	0,16	-0,85	0,35	-0,96	0,18	-0,97	0,15
<i>Cichlorium intybus</i> L.	-0,12	0,92	-0,12	0,93	-0,54	0,64	-0,23	0,85	-0,53	0,65	-0,20	0,88	-0,85	0,35
<i>Daucus carota</i> L.	0,93	0,24	0,31	0,69	0,12	0,88	-0,31	0,69	-0,66	0,34	-0,44	0,56	0,70	0,30
<i>Echium vulgare</i> L.	0,95	0,20	-0,69	0,52	0,82	0,39	0,98	0,14	0,88	0,31	-0,15	0,90	-0,96	0,18
<i>Matricaria perforata</i> Merat	0,14	0,91	0,36	0,76	0,63	0,56	1,0	0,03	0,98	0,12	0,44	0,71	0,53	0,65
<i>Mentha arvensis</i> L.	-0,40	0,60	0,23	0,77	0,81	0,19	0,35	0,65	0,60	0,40	0,81	0,19	0,86	0,14
<i>Plantago lanceolata</i> L.	-0,95	0,02	0,91	0,03	-0,80	0,10	-0,88	0,05	-0,77	0,13	-0,59	0,29	-0,36	0,56
<i>Plantago major</i> L.	-0,04	0,97	0,91	0,28	0,11	0,93	0,44	0,71	-0,0	0,99	-0,43	0,72	0,41	0,73
<i>Rumex acetosa</i> L.	0,83	0,17	-0,49	0,51	0,96	0,04	0,98	0,02	0,98	0,02	0,91	0,09	0,70	0,30
<i>Verbascum thapsus</i> L.	-1,0	0,05	0,97	0,16	-1,0	0,04	-0,89	0,30	-0,97	0,15	-0,90	0,28	-0,63	0,57

Отже, загальні закономірності щодо впливу едафічних факторів на накопичення фторидів лучними рос-

линами Чернівецької області не встановлені. Серед 50 досліджуваних видів рослин тільки *Plantago lanceo-*

*lata* L. виявляє достовірну залежність щодо накопичення фторидів від більшості з досліджуваних едафічних факторів, меншою мірою таку залежність виявляють такі види як *Artemisia vulgaris* L., *Rumex acetosa* L., *Agrimonia eupatoria* L. та *Verbascum thapsus* L. Водночас *Plantago lanceolata* L. характеризується максимальним середнім вмістом фторидів як у надземній, так і в підземній частині. Достовірні кореляційні залежності від одного з досліджуваних едафічних факторів виявляють види *Artemisia absinthium* L., *Artemisia austriaca* Jacq., *Echium vulgare* L., *Centaurea jacea* L., *Chamaerion angustifolium* (L.) Holub, *Matricaria perforata* Merat, *Stachys palustris* L., *Urtica urens* L., *Euphorbia cyparissias* L., *Plantago major* L.

### Література

1. Алексеенко В.А. Распределение химических элементов как один из показателей экологического состояния геохимических систем // Известия Русского географического общества. - 2003. - Т. 135. - Вып. 1. - С. 28-45.
2. Антонов И.С., Градобоева Н.А. Фтор в почве и сопредельных средах в зоне влияния Саянского алюминиевого завода. - Абакан, 1996. - 67-70 с.
3. Аринушкина Е.В. Руководство по химическому анализу почв. М.: Изд-во МГУ. -1970. -388 с.
4. Башмаков Д.И., Лукаткин А.С. Эколого-физиологические аспекты аккумуляции тяжелых металлов цветковыми растениями // Биотехнология на рубеже двух тысячелетий: Материалы международной научной конференции,

- Саранск, 12-15 сент., 2001. - Саранск, 2001. - С. 216-218.
5. Боев В.М., Лесцова Н.А., Амерзянова Н.М. Гигиеническая оценка содержания микроэлементов в питьевой воде и продуктах питания в системе социально-гигиенического мониторинга. - Гиг. и сан. - 2002. -№ 5. - С. 71.
6. Гринкевич Н.И., Баландина И.А. Геохимическая экология лекарственных растений - новое направление в фармакогнозии. - 1981. -С. 17-19.
7. Лабораторний та польовий практикум з екології /І.В.Бейко, В.М.Боголюбов, І.Г.Вишенська, Г.В.Вишневська / За ред. В.П. Замостяна і Я.П.Дідуха-Київ: Фітосоціоцентр, 2000. - 216 с.
8. Определитель высших растений Украины / Д.Н.Доброчаева, М.И.Котов, Ю.Н.Прокудин / За ред. Ю.Н.Прокудина - К.: Наукова думка, 1999. -548 с.
9. Попов А.И., Шпанько Д.Н. Влияние почвы на формирование элементного состава официального сырья *Vaccinium myrtillus* L. // Растительные ресурсы. - 1998. - Т.34, № 3. - С. 35-44.
10. Популярні методи аналізу ґрунтів: Методичні рекомендації до курсових і кваліфікаційних робіт / Укладач Польчина С.М. -Чернівці: Рута, 2006. - 88с.
11. Сергиенко Л.И. Методика определения подвижного фтора в почве. - Гигиена и санитария. - 1989. - № 12. - С. 53-54.
12. Сийрде А., Луйга П. Определение фторида в растениях при помощи фторид-селективного электрода // Изв. АН Эстонской ССР. -1978. -Т.27, №1. -С. 2-6.

### Summary

#### THE INFLUENCE OF EDAPHIC FACTORS ON THE FLUORIDE CONTENT OF THE PLANTS OF MEADOW BIOTOPES OF THE REGION CHERNIVCIY

Rudenko S.S., Perepelicya O.O.

Key words: plants of meadow biotopes, fluoride accumulation, edaphic factors.

General dependences in the effect of edaphic factors on the fluoride content in plants haven't been established for most species under study. Among 50 species only *Plantago lanceolata* L. Shows a reliable dependence of fluoride accumulation upon the majority of the examined edaphic factors; *Artemisia vulgaris* L., *Rumex acetosa* L., *Aprimonia eupatoria* L. and *Verbascum thapsus* L. show such dependence in a less measure. Authentic correlative dependences upon one of the examined edaphic factors have been shown by 9 species.

Chernivciy National university,  
Bukovina State Medicfk University, Chernivciy

Матеріал надійшов до редакції 18.05.07.



## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Ащеулова Т.В.

УДК 616.12-008.331.1:615.22

### ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ ТА АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ: ВПЛИВ НА КАРДІОГЕМОДИНАМІКУ І БІОМАРКЕРИ СИСТЕМНОГО ІМУНОЗАПАЛЕННЯ

**Ащеулова Т.В.**

Харківський державний медичний університет, м. Харків

*Цель исследования: сравнительная характеристика клинико-гемодинамической, противовоспалительной эффективности бета-адреноблокаторов и антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертензией. Определение плазматических маркеров системного воспаления – С-реактивного белка, фактора некроза опухоли-α, растворимого рецептора фактора некроза опухоли-α иммуноферментным методом проведено до и через 12 недель терапии. Результаты исследования свидетельствуют о том, что обе схемы лечения способствовали улучшению функционального состояния пациентов, параметров периферической и центральной кардиогемодинамики, в то время как включение антагонистов рецепторов ангиотензина II вызывало более значительное по сравнению с бета-адреноблокаторами уменьшение содержания С-реактивного белка, фактора некроза опухоли-α и возрастание растворимого рецептора фактора некроза опухоли-α 1 типа, который способен блокировать цитотоксичность цитокина.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, бета-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, С-реактивный белок, цитокины.

На сучасному етапі розуміння патогенетичних ланок артеріальної гіпертензії (АГ), обґрунтованим є застосування препаратів, що здатні пригнічувати гіперактивацію симпатoadреналової й ренін-ангіотензинової системи [4,5]. До них належать бета-адреноблокатори (БАБ) та антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II). Доцільність застосування БАБ при АГ вже достатньо досліджувалася. В той час, як ефективність АРА II активно вивчається на клінічному рівні [1,3,8]. Існує незначна кількість повідомлень у знайдених нами літературі щодо порівняльних досліджень клініко-гемодинамічної ефективності препаратів цих груп. Практично відсутні дані про зіставлення БАБ та АРА II у контексті впливу на біомаркери системного імунзапалення – С-реактивний білок (СРБ) та прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α) та його розчинний рецептор 1 типу (рФНП-Р1)) [6,7]. У зв'язку з цим, метою нашого дослідження була порівняльна оцінка клініко-гемодинамічної, антизапальної ефективності бета-адреноблокаторів та антагоністів рецепторів ангіотензину II у пацієнтів на артеріальну гіпертензію.

#### Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереження знаходилися 129 пацієнтів на АГ, яким було проведено загально-клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження. „Офісний”

артеріальний тиск (АТ) вимірювали в ранкові часи в положенні пацієнта сидячи у стані спокою тричі з інтервалом дві хвилини. Аналізували середнєарифметичне значення систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ). Частоту серцевих скорочень визначали одразу після другого вимірювання АТ.

Ультразвукове дослідження серця проводилося на медичному автоматизованому діагностичному комплексі “Radmir” (модель TI628A) в М- і В-режимах за загальноприйнятою методикою з визначенням наступних лінійних розмірів лівого шлуночка (ЛШ): кінцево-діастолічний розмір (КДР, см), товщина міокарду задньої стінки в діастолу (ТМЗС, см), кінцевосистолічний розмір (КСР, см), товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШП, см). Масу міокарду лівого шлуночка (ММЛШ) у нашому дослідженні обчислено за формулою Penn Convention:

$$ММЛШ(гр) = 1,04 \cdot [(КДР + ТМЗС + ТМШП)^3 - (КСР)^3] - 13,6$$

Показник індексу маси міокарду лівого шлуночка (ІММЛШ, г/м<sup>2</sup>) розраховували як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла.

На підставі визначених лінійних розмірів ЛШ розраховано показники об'єму ЛШ, які значною мірою характеризують стан систолічної функції: кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл), кінцевосистолічний об'єм (КСО, мл), фракцію викиду (ФВ, %). Отримані об'ємні



показники (КДО, КСО) індексували по відношенню до площі поверхні тіла.

Верифікацію діагнозу, визначення стадії та ступеня АГ проведено згідно критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів (2004 рік) та Європейським товариством артеріальної гіпертензії (ESH)/Європейським товариством кардіології (ESC) [2]. Функціональний клас (ФК) пацієнтів визначали згідно критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця (New-York Heart Association – NYHA).

Визначення рівню ФНП- $\alpha$  та рФНП-Р1 у плазмі крові пацієнтів проводилося імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів ProCon TNF $\alpha$  («Протеиновый контур», С.-Петербург, Россия), sTNF-RI EASIA (BioSource Europe S.A., Belgium). Згідно методикам, рівень ФНП- $\alpha$  у здорових осіб не перевищує 50 пкг/мл; рівень рФНП-Р1 коливається від 0,3 до 2,9 нг/мл при середньому значенні, що визначено у 129 здорових осіб – 1,2 $\pm$ 0,6 нг/мл. Вміст СРБ у плазмі крові визначено імуноферментною тест-системою по кількісному визначенню С реактивного протеїну («Укрмедсервіс», Донецьк, Україна). Згідно нормативам методики, у здорових осіб рівень СРБ не перевищує 5 мг/л.

Пацієнтів було розділено на 2 клінічні групи в залежності від призначеної антигіпертензивної терапії. До 1 групи увійшли 69 пацієнтів, котри отримували діуретики (індапамід 2,5 мг/добу) у комбінації з кардіо-селективним бета $_1$ -адреноблокатором – бісопрололом 5-10 мг/добу, добову дозу якого підбирали шляхом повільного безперервного титрування, починаючи з малих доз. Поступово дозу збільшували до максимально переносимої під контролем клінічних показників, передусім рівня АТ та частоти серцевих скорочень (ЧСС). 2 групу склали 60 пацієнтів, яким було призначено АРА II: кандесартан (4-8 мг/добу) у комбінації з діуретиком (n=16) або антагоністом кальція (n=44).

Клініко-гемодинамічну ефективність лікування оцінювали через 1, 4 та 12 тижнів. Терапія вважалася ефективною при досягненні у кінці періода спостереження цільового „офісного” АТ 140/90 мм рт.ст. та нижче. Призначення даної терапії не викликало небажаних побічних ефектів, які б вимагали відміни препаратів.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження: наявність вторинної артеріальної гіпертензії, супутньої онкопатології, гострих та хронічних запальних захворювань, цукрового діабету та порушень серцевого ритму та провідності.

Статистичну обробку отриманих даних проведено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакету статистичних програм Statistica 6.0. Результати наведено як (M $\pm$ m), де M – як середнє значення показника, m – стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між вивчаємими показниками визначалася за допомогою парного t-критерію Стьюдента, парного критерію Вілкоксона та критерію згоди  $\chi^2$ .

### Результати та їх обговорення

Пацієнти поміж клінічними групами практично не відрізнялися за віком: середній вік обстежених 1 групи становив 54,51 $\pm$ 1,20 років, 2 групи – 57,80 $\pm$ 1,26 років та тривалість захворювання 9,71 $\pm$ 0,90 років й 10,52 $\pm$ 1,04 років, відповідно.

Призначене лікування призвело до покращення клініко-функціонального стану пацієнтів в обох групах. Спостерігалася достовірне зниження ФК (NYHA): у 1 групі з 2,35 $\pm$ 0,08; у 2 групі – з 2,87 $\pm$ 0,9 до 1,97 (<0,05 згідно t-критерію Стьюдента в усіх випадках).

Оцінка параметрів периферичної кардіогемодинаміки в обох клінічних групах показала, що рівень АТ достовірно знизився впродовж періоду спостереження (p<0,05 згідно t-критерію Стьюдента в усіх випадках) при практично незмінній ЧСС у 2 групі (табл. 1, табл. 2).

Таблиця 1

Показники периферичної кардіогемодинаміки у динаміці 12-тижневого лікування БАБ пацієнтів на АГ

Показники	Вихідні	Через 1 тиждень	Через 4 тижні	Через 12 тижнів
САТ (мм рт.ст.)	170,05 $\pm$ 2,53	147,52 $\pm$ 1,68	138,61 $\pm$ 1,33	129,78 $\pm$ 1,21
ДАТ (мм рт.ст.)	103,32 $\pm$ 1,23	90,41 $\pm$ 0,92	86,22 $\pm$ 0,80	79,66 $\pm$ 0,84
ЧСС (уд/хв)	85,25 $\pm$ 1,46	79,28 $\pm$ 0,91	76,88 $\pm$ 0,78	75,85 $\pm$ 0,75

Середній рівень САТ знизився через 12 тижнів терапії у 1 групі на 40,27 мм рт.ст. (23,68%), середній рівень ДАТ – на 23,66 мм рт.ст. (22,90%). Цільовий АТ (менш за 140/90 мм рт.ст.) відзначено у 63 пацієнтів

(91,30%) по закінченню періоду спостереження. Середня величина ЧСС зменшилася на 9,40 уд/хв (11,03%) в порівнянні з вихідною величиною.

Таблиця 2

Показники периферичної кардіогемодинаміки у динаміці 12-тижневого лікування АРА II пацієнтів на АГ

Показники	Вихідні	Через 1 тиждень	Через 4 тижні	Через 12 тижнів
САТ (мм рт.ст.)	175,32 $\pm$ 2,91	144,30 $\pm$ 1,15	137,58 $\pm$ 1,25	130,47 $\pm$ 1,04
ДАТ (мм рт.ст.)	104,21 $\pm$ 1,52	90,05 $\pm$ 0,94	86,07 $\pm$ 0,77	81,74 $\pm$ 0,77
ЧСС (уд/хв)	75,90 $\pm$ 1,54	74,95 $\pm$ 0,96	74,49 $\pm$ 0,80	74,59 $\pm$ 0,72

У 2 групі середній рівень САТ знизився на 44,55 мм рт.ст. (25,41%), ДАТ – на 22,47 (21,56%). Цільового АТ тиску досягнуто у 55 (91,67%) пацієнтів 2 групи, до комбінованої терапії яких входили АРА II.

Сучасні вимоги до стратегії лікування АГ передбачають не тільки корекцію рівня АТ, але й вплив на різні патофізіологічні ланки захворювання з метою забезпечення захисту органів-мішеней. Тому ми проаналізували параметри центральної кардіогемодина-

міки за даними ехокардіографічного дослідження при застосуванні різних схем антигіпертензивного лікування (табл. 3).

Як видно з представленої таблиці в обох групах виявлено приблизно однакову тенденцію до покращення морфофункціональних показників стану міокарду ЛШ, тобто зменшення показників маси та об'єму ЛШ, окрім величини ФВ, яка незначно зросла лише у пацієнтів 1 групи.

Таблиця 3

Показники центральної кардіогемодинаміки пацієнтів у динаміці 12-тижневого лікування БАБ та АРА II пацієнтів на АГ

Показники	1 група		2 група	
	Вихідні	Через 12 тижнів	Вихідні	Через 12 тижнів
іКДР (см/м <sup>2</sup> )	2,55±0,03	2,49±0,04	2,61±0,05	2,52±0,05
іКДО (мл/м <sup>2</sup> )	59,55±1,37	56,62±1,51	62,15±2,38	58,57±2,64
ММЛШ (г)	248,62±6,87	245,13±7,69	249,73±10,44	246,09±10,84
ІММЛШ (г/м <sup>2</sup> )	129,64±3,16	125,53±3,45	131,51±5,12	127,40±5,23
іКСО (мл/м <sup>2</sup> )	21,25±0,91	19,87±0,95	26,26±2,70	25,29±3,42
ФВ (%)	61,73±0,90	63,19±1,25	60,25±1,12	60,93±1,42

Таким чином, отримані нами результати в цілому співпадають та підтверджують висновки вже проведених досліджень щодо антигіпертензивної та органопротекторної ефективності БАБ та АРА II у пацієнтів на АГ [1,8]. Крім того, нами порівняно вплив препара-

тів даних груп на рівень циркулюючих маркерів системного запалення: СРБ, ФНП-α та рФНП-Р1, які зазнали більш значних змін на відміну від ехокардіографічних параметрів внутрисерцевої кардіогемодинаміки (табл. 4).

Таблиця 4

Біомаркери системного запалення у динаміці 12-тижневого лікування БАБ та АРА II пацієнтів на АГ

Показники	1 група		2 група	
	Вихідні	Через 12 тижнів	Вихідні	Через 12 тижнів
ФНП-α (пкг/мл)	92,02±15,34	43,23±6,70	122,51±18,52	41,17±4,95
рФНП-Р1 (нг/мл)	2,09±0,11	2,40±0,09	2,09±0,15	2,63±0,16
СРБ (мг/л)	5,96±0,60	3,89±0,40	6,68±0,60	3,62±0,40

При цьому, середній плазматичний вміст ФНП-α зменшився на 81,34 пкг/мл ( $p=0,0002$  згідно парного критерію Вілкоксона) у порівнянні з вихідними показниками, що становило 66,39% у 2 групі та на 48,79 пкг/мл ( $p=0,003$  згідно парного критерію Вілкоксона) (53,02%) у 1 групі. Рівень розчинного ФНП-α рецептору 1 типу (рФНП-Р1), що є природним інгібітором ФНП-α, зріс на 0,54 нг/мл (25,84%) у 2 групі та на 0,31 нг/мл (14,83%) у 1 групі. Середня величина СРБ, також, більш значно зменшилася під впливом АРА II (на 3,06 мг/л або 45,81%) проти БАБ (на 2,07 мг/л або 34,73%).

Таким чином, результати нашого клінічного дослідження свідчать про те, що обидві схеми лікування сприяли покращенню функціонального стану пацієнтів на АГ, параметрів периферичної та центральної кардіогемодинаміки, в той час як включення АРА II викликало більш виражене в порівнянні з БАБ зниження вмісту СРБ, ФНП-α та зростання рФНП-Р1, який здатен блокувати цитотоксичність ФНП-α.

### Література

1. Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, Cleland JG. Clinical trials update: renewal (renaissance and recover) and attach // Eur. J Heart Fail. – 2002. – Vol.4(4). – P.559-561.

### Summary

#### COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF BETA-ADRENOBLOCKERS AND ANGIOTENSIN II RECEPTORS ANTAGONIST IN ARTERIAL HYPERTENSION: INFLUENCE ON CARDIOHEMODYNAMICS AND BIOMARKERS OF SYSTEMIC IMMUNOINFLAMMATION

T.V. Ashcheulova

**Key words:** arterial hypertension, beta-adrenoblockers, angiotensin II receptors antagonist, C-reactive protein, cytokines.

The aim of the study: comparative characteristic of clinical, hemodynamic, anti-inflammatory efficacy of beta-adrenoblockers and angiotensin II receptors antagonist in patients with arterial hypertension. We examined 129 patients. Plasma markers of systemic inflammation – C-reactive protein, tumor necrosis factor-α, soluble tumor necrosis factor-α receptor type 1 by ELISA were measured at baseline and 12 weeks after therapy. The results of the study suggest that both scheme of treatment improved functional condition of the patients, parameters of peripheral and central cardiac hemodynamics, and that including of angiotensin II receptors antagonist caused more significant as compared with beta-adrenoblockers reducing of C-reactive protein, tumor necrosis factor-α levels and elevation of soluble tumor necrosis factor-α receptor type 1 that can block cytotoxicity of the cytokine.

Kharkiv State Medical University, Kharkiv

Матеріал надійшов до редакції 24.04.07.

© Костина В.Н., Гольденберг Ю.М., Петров Е.Е.  
УДК 616.24-002.2:616.12.008.331.1

## НАРУШЕНИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

**Костина В.Н., Гольденберг Ю.М., Петров Е.Е.**

Высшее государственное учебное заведение Украины  
«Украинская медицинская стоматологическая академия» г. Полтава

*Наявність супутньої гіпертонічної хвороби значно обтяжує перебіг хронічного обструктивного захворювання легень, визначає розвиток порушень функції зовнішнього дихання, збудливості міокарда й електричної провідності серця, збільшення камер його лівих відділів та зниження скорочувальної здатності лівого шлуночка. При цьому погіршуються показники еритроцитарної, тромбоцитарної і плазмової ланок реологічних властивостей крові, причому поєднана патологія посилює несприятливий стан агрегації клітин та в'язкозних властивостей плазми.*

**Ключові слова:** реологічні властивості крові, хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба.

### Введение

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одной из наиболее важных проблем современной медицины вследствие постоянного увеличения экономических затрат, связанных с диагностикой заболевания и лечением таких больных [2, 6, 12]. Распространенность ХОЗЛ в Украине среди взрослой популяции достигает 4-6%, а смертность в структуре болезней органов дыхания составляет 69% [11]. В то же время к неинфекционным эпидемиям современности относится эссенциальная артериальная гипертензия, которая в настоящее время определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности населения нашей страны [1, 5, 8]. Согласно последним данным в Украине имеет место нарастание численности больных ХОЗЛ в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), причем распространенность такой патологии колеблется от 7% до 76% [4, 9].

При ХОЗЛ тканевая гипоксия может вызывать нарушения реологических свойств крови (РСК), способствуя расстройствам микроциркуляции, и проявляется развитием гиперагрегации эритроцитов и тромбоцитов, ограничением их подвижности и усилением вязкости крови [3]. Развитие ГБ также протекает с изменениями РСК, причем существует тесная связь между степенью гипервязкого синдрома и уровнем артериального давления. Целью данной работы стала оценка течения ХОЗЛ на фоне ГБ в рамках состояния РСК.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 103 больных в возрасте от 20 до 74 лет, среди которых было 52,4% мужчин и 47,6% женщин. Возраст мужчин был равен  $51,9 \pm 1,72$  годам, а женщин –  $47,8 \pm 1,49$  годам. Обследованных пациентов распределили на 3 группы: первую (24 человека) составили лица с ХОЗЛ, вторую (20 человек) – с ГБ, третью, основную (59 человек) – с сочетанием ХОЗЛ и ГБ. Во всех наблюдениях ГБ соответствовала II стадии при наличии гипертонического сердца, подтвержденного инструментально. Все больные ХОЗЛ при выполнении бронходилатационного теста имели  $ОФВ1 < 15\%$  от начального,  $ОФВ1/ФЖЕл < 70\%$  и предъявляли жалобы характерные для обострения болезни. Подъем артериального

давления у больных из сочетанной патологией не было связано с обострением ХОЗЛ. Таким образом, ХОЗЛ страдали 83 больных, а ГБ – 79. Из разработки исключены больные клинико-манифестной ишемической болезнью сердца и лица с симптоматической артериальной гипертензией.

Длительность ХОЗЛ у больных первой группы составляла  $12,0 \pm 1,57$  лет, а в третьей –  $12,4 \pm 1,07$  лет, продолжительность ГБ во второй и третьей группах – соответственно  $15,9 \pm 2,45$  лет и  $8,2 \pm 0,74$  лет ( $p < 0,001$ ). На фоне ГБ возраст пациентов, страдающих ХОЗЛ, оказался большим ( $p < 0,001$ ). Отягощенная наследственность по ХОЗЛ у больных с изолированным ХОЗЛ установлена в 33,3% наблюдениях, а в сочетании с ГБ – в 42,4%. В свою очередь, по ГБ у пациентов без ХОЗЛ наследственность была отягощена в 70,0% случаях, а на фоне ХОЗЛ – в 81,4%. Табакокурение имело место у 45,8% больных с ХОЗЛ, у 30,0% с ГБ и у 45,8% с ХОЗЛ на фоне ГБ.

Больным выполняли спирографию (аппарат «Кардио+», НПО «Метекол», Украина), электрокардиографию (аппарат «ЭКЦП-02, ДОНИКС», Россия) и эхокардиографию (аппарат «SIM 5000», Италия). Определяли резервы вдоха (Рвд) и выдоха (Рвд), минутный объем дыхания (МОД), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), размеры левого и правого желудочков сердца, левого предсердия, аорты, показатели фракции выброса крови левым желудочком и сокращения переднезаднего его размера, систолическое и диастолическое давление в легочной артерии, параметры легочного сосудистого сопротивления.

Индекс агрегации тромбоцитов (ИАТ) оценивали путем измерения светопропускания в богатой тромбоцитами плазме крови [10]. Агрегацию этих клеток оценивали в ответ на добавление 2 мкмоль/л аденозиндифосфата. Использовали агрегометр «Биола» (Россия). Индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) оценивали с помощью реологического анализатора «АКР-2» (Россия) [7]. Вязкость плазмы крови (ВП) определяли на ротационном вискозиметре «Low Shear-30» (Швейцария) в диапазоне скоростей сдвига  $1,28-128 \text{ с}^{-1}$ . Исследование вязкоэластичности (ВЭ), времени релаксации (ВР) и динамического поверхностного натяжения (ПН) сыворотки крови проведено с

помощью методов анализа формы осесимметричных капель (компьютерный тензиореометр «ADSA-Toronto», Канада) и максимального давления в пузырьке (компьютерный адсорбционный тензиометр «MPT2-Lauda», Германия). Результаты представлялись в виде тензиограмм - кривых зависимости его от времени существования поверхности ( $t$ ), на которых компьютер определял точки, соответствующие  $t=0,01$  с (ПН1),  $t=1$  с (ПН2),  $t=100$  с (ПН3) и  $t \rightarrow \infty$  (ПН4) [13]. Кроме того, подсчитывали угол наклона (УН) и фазовый угол (ФУ) тензиореограмм. В качестве контроля обследован 31 практически здоровый человек (24 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 17 до 70 лет.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на персональном компьютере с помощью вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- и многофакторного дисперсионного анализа (программы "Microsoft Excel" и "Statistica"). Оценивали средние значения, их ошибки, коэффициенты корреляции, критерии регрессии, дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона-Рано, Хи-квадрат и достоверность статистических показателей ( $p$ ).

### Результаты и их обсуждение

Если легкое и средней тяжести течение ХОЗЛ у больных без ГБ выявлено в 50,0 % случаев, то на фоне ГБ – у 98,3% ( $p<0,001$ ). Установлено влияние ( $p<0,001$ ) ГБ на интегральную тяжесть отдельных клинических признаков ХОЗЛ, в том числе на характер кашля, одышки и болей в грудной клетке. В свою очередь, инспираторная и экспираторная одышка зарегистрированы соответственно у  $\frac{1}{4}$  и  $\frac{3}{4}$  больных с ХОЗЛ, тогда как на фоне ГБ инспираторная одышка отсутствовала, а в 98,3% наблюдений установлен смешанный ее характер ( $p<0,001$ ). Напротив, торакалгии имели место у 95,8% пациентов с ХОЗЛ и только у 1,7% - с ХОЗЛ и ГБ ( $p<0,001$ ).

Изменения спирограмм наблюдались у 87,5% больных с ХОЗЛ и у 96,6% – с ХОЗЛ и ГБ. Рестриктивные, обструктивные и смешанные нарушения функции внешнего дыхания констатированы соответственно у 7,2%, 15,7% и 71,1% больных, причем при сопутствующей ГБ в 2,3 раза чаще отмечались смешанные изменения ( $p<0,001$ ). Установлено влияние ГБ на суммарные интегральные спирографические показатели ( $p<0,001$ ), в частности, на ЖЕЛ ( $p=0,020$ ) и ФЖЕЛ ( $p=0,034$ ). У больных ХОЗЛ с ГБ оказались на 18,3% меньшими значения Рвд ( $p=0,028$ ), на 10,3% - ЖЕЛ ( $p=0,020$ ), на 11,5% - ФЖЕЛ ( $p=0,048$ ), на 20,0% ОФВ ( $p=0,001$ ) и на 9,4% - ОФВ/ЖЕЛ ( $p=0,014$ ).

Не обнаружено влияния на интегральные электрокардиографические и эхокардиографические показатели у больных ХОЗЛ с ГБ рестриктивных и обструктивных изменений функции внешнего дыхания, а также на нарушения возбудимости миокарда. Вместе с тем, параметры эхокардиографии, нарушения электрической проводимости и размеры камер сердца имели зависимость от смешанных изменений функции дыхания ( $p=0,031$ ,  $p=0,027$ ,  $p=0,049$ ).

Синусовая аритмия отмечена у 56,6% больных ХОЗЛ, мерцательная аритмия и наджелудочковая экстрасистолия – соответственно у 2,4%, желудочковая экстрасистолия и внутрижелудочковая блокада – у 1,2%, атриовентрикулярная блокада I степени – у 6,0%, блокада левой ножки пучка Гиса – у 3,6%, ди-

фузные изменения миокарда – у 57,8%. Следует отметить, что фибрилляция предсердий, различные экстрасистолические аритмии, внутрижелудочковая блокада и блокада левой ножки пучка Гиса встречались только на фоне ГБ. Статистически достоверно ( $p<0,001$ ) в этой группе больных регистрировались чаще (в 3,4 раза) синусовая аритмия и в 3,5 раза – диффузные изменения миокарда. Следовательно, фактически все параметры нарушений электрокардиограмм обусловлены не ХОЗЛ, а сопутствующей ГБ.

ГБ у больных ХОЗЛ сопровождалась увеличением на 3,9% конечного диастолического размера левого желудочка сердца ( $p=0,045$ ), на 15,7% - конечного его систолического размера ( $p<0,001$ ), на 37,0% - систолического объема ( $p<0,001$ ), на 7,1% толщины задней стенки левого желудочка ( $p=0,007$ ), на 9,6% - размеров левого предсердия ( $p=0,002$ ), но при этом на 20,3% уменьшались показатели скорости укорочения передне-заднего размера левого желудочка ( $p<0,001$ ), на 16,0% - его фракции выброса ( $p<0,001$ ) и на 11,3% - ударного объема ( $p=0,001$ ). В общей группе больных ХОЗЛ тяжесть заболевания влияла на интегральные показатели эхокардиографии ( $p=0,030$ ) и размеры камер сердца ( $p=0,018$ ), но не на нарушения возбудимости миокарда и электрической проводимости сердца. От тяжести течения ХОЗЛ зависели показатели эхокардиографии в группе пациентов с ГБ ( $p=0,026$ ).

В общей группе обследованных больных констатируется увеличение на 20,2% ИАЭ ( $p<0,001$ ) и на 17,4% - ИАТ ( $p=0,006$ ). На состояние эритроцитарно-тромбоцитарного звена РСК оказывали влияние длительность ХОЗЛ и ГБ (соответственно  $p<0,001$  и  $p=0,018$ ), а также наследственная отягощенность по ХОЗЛ ( $p=0,030$ ) и тяжесть его течения ( $p<0,001$ ). Продолжительность ГБ воздействовала и на ИАЭ ( $p=0,018$ ), и на ИАТ ( $p=0,008$ ). ИАЭ зависел от уровня артериального давления ( $p=0,037$ ) и выраженности бронхиальной патологии ( $p<0,001$ ), а на показатели ИАТ влиял возраст больных ( $p=0,007$ ). Регрессионный анализ показал, что ИАЭ прямо связан с длительностью ГБ ( $p=0,002$ ), параметрами среднего артериального давления ( $p=0,015$ ) и степенью тяжести ХОЗЛ ( $p<0,001$ ), а ИАТ – только с продолжительностью артериальной гипертензии ( $p=0,014$ ).

Показатели ИАЭ и ИАТ в группе больных ХОЗЛ соответственно составили  $1,56 \pm 0,029$  отн. ед. и  $25,0 \pm 1,03\%$ , при ГБ –  $1,37 \pm 0,031$  отн. ед. и  $31,6 \pm 2,27\%$ , при ХОЗЛ с ГБ –  $1,61 \pm 0,017$  отн. ед. и  $24,9 \pm 0,89\%$ . Если у больных ХОЗЛ и ХОЗЛ с ГБ оба параметра РСК отличались от аналогичных значений у здоровых людей (соответственно  $p<0,001$  и  $p=0,007$ ,  $p<0,001$  и  $p=0,042$ ), то при изолированной ГБ возрастал лишь ИАТ ( $p<0,001$ ). Необходимо отметить, что ИАЭ у пациентов с ХОЗЛ и с ХОЗЛ на фоне ГБ оказался выше, чем при одной ГБ (соответственно  $p<0,001$ ), а ИАТ – ниже ( $p=0,008$  и  $p=0,001$ ). Следовательно, ХОЗЛ в большей степени увеличивает агрегацию эритроцитов, а ГБ – тромбоцитов.

Нами не установлено влияния рестриктивных и обструктивных изменений функции внешнего дыхания на состояние эритроцитарно-тромбоцитарного звеньев РСК, причем сказанное касалось и ИАЭ, и ИАТ, а также больных с ХОЗЛ и с ХОЗЛ на фоне ГБ. Следует подчеркнуть, что наличие артериальной ги-



пертензии у больных ХОЗЛ не оказывало влияния на эритроцитарно-тромбоцитарное звено РСК, тогда как обнаружено четкое воздействие на РСК бронхиальной патологии у пациентов, страдающих ГБ ( $p < 0,001$ ).

Показатели ИАЭ и ИАТ среди всех больных не коррелировали с параметрами ВП, ВЭ и динамического ПН сыворотки крови. Между тем ИАЭ прямо соотносился с ВР ( $p = 0,047$ ), причем имело воздействие как агрегационных особенностей эритроцитов на релаксационные свойства крови ( $p = 0,024$ ), так и наоборот – ВР на ИАЭ ( $p = 0,009$ ). Правда, в отдельных группах больных (ХОЗЛ, ГБ, ХОЗЛ с ГБ) подобное взаимовлияние оказалось несущественным.

У здоровых людей показатели ВП составляли  $1,62 \pm 0,022$  мПас, ВЭ –  $33,7 \pm 1,13$  мН/м, ВР –  $127,8 \pm 3,52$  с, ПН1 –  $71,9 \pm 0,10$  мН/м, ПН2 –  $68,3 \pm 0,12$  мН/м, ПН3 –  $58,2 \pm 0,25$  мН/м, ПН4 –  $45,4 \pm 0,85$  мН/м, УН –  $17,9 \pm 0,64$  мНм<sup>-1</sup>с<sup>1/2</sup>, ФУ –  $188,9 \pm 13,73$  мНм<sup>-1</sup>с<sup>1/2</sup>. Установлено влияние ХОЗЛ на интегральное состояние плазменного звена РСК ( $p = 0,027$ ). При ХОЗЛ на 12% увеличивалась ВП ( $p = 0,001$ ), уменьшались на 74% ВЭ ( $p < 0,001$ ), на 3% – ПН1 ( $p < 0,001$ ), на 7% – ПН2 ( $p < 0,001$ ), на 15% – ПН3 ( $p < 0,001$ ), на 20% – УН ( $p = 0,004$ ), в 3,9 раза – ФУ ( $p < 0,001$ ). ГБ у больных ХОЗЛ вызывала повышение на 33% ВП ( $p = 0,028$ ) и снижение на 20% ВР ( $p = 0,015$ ). Следовательно, артериальная гипертензия усугубляет изменения ВП, присутствие ХОЗЛ. Согласно продолжительности ХОЗЛ нарушаются релаксационные свойства крови ( $p = 0,049$ ), а нарастание тяжести заболевания влечет за собой увеличение ВП ( $p = 0,006$ ).

Наличие обструктивных и рестриктивных изменений функции внешнего дыхания при ХОЗЛ оказывают воздействие на показатели межфазной активности сыворотки крови при  $t = 100$  с (соответственно  $p = 0,020$  и  $p = 0,036$ ). Необходимо отметить, что ПН3 крови имеет обратную корреляционную связь с параметрами ОФВ ( $p = 0,025$ ) и ОФВ/ЖЕЛ ( $p = 0,011$ ). ВП у больных ХОЗЛ без ГБ коррелирует с конечным диастолическим и систолическим размерами левого желудочка сердца (соответственно  $p = 0,006$ ), конечными его объемами ( $p = 0,005$  и  $p = 0,002$ ), фракцией выброса ( $p = 0,002$ ), а ВЭ – с уровнем систолического давления в легочной артерии и размерами правого желудочка ( $p = 0,004$ ). При ХОЗЛ на фоне ГБ ВЭ соотносится не только с ПЖ ( $p = 0,007$ ), а также с конечным систолическим размером левого желудочка ( $p = 0,014$ ), ВР и УН – с фракцией выброса ( $p = 0,035$  и  $p = 0,034$ ). Таким образом, диастолическая и систолическая функции левого желудочка сердца тесно связаны с состоянием плазменного звена РСК. Можно считать, что ВЭ крови определяет давление в малом круге кровообращения, а сократительную способность миокарда – ВП (при ХОЗЛ) и ВР (при ХОЗЛ с ГБ).

Таким образом, наличие сопутствующей ГБ значительно утяжеляет течение ХОЗЛ, определяя клинические признаки бронхиальной патологии и развитие

смешанных нарушений функции внешнего дыхания, возбудимости миокарда и электрической проводимости сердца, увеличения камер его левых отделов и снижения сократительной способности левого желудочка. При ХОЗЛ ухудшаются показатели эритроцитарного, тромбоцитарного и плазменного звеньев РСК, причем сочетанная с ГБ патология усугубляет неблагоприятное состояние агрегации клеток и вискозных свойств плазмы крови, что диктует необходимость включения в комплекс лечебных мероприятий таких больных антиагрегантов (пентоксифиллин, дипиридамол) и полиферментных смесей (вобэнзим, флогэнзим).

## Литература

1. Амосова К.М., Конопльова Л.Ф., Карпович Л.Г. та інш. Стан плазмового гемостазу та гемокоагуляційної активності еритроцитів у хворих із судинними формами легеневої гіпертензії // Мед. перспективи.–2000.–Т.5, №3.–С.14-17.
2. Бильченко О.С. Роль бактериальной инфекции и применение антибиотиков при обострении хронического бронхита // Врач. практика.–2003.–№1.–С.33-36.
3. Гуменюк Н.И., Лишневская В.Ю. Влияние ресорбилата на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом // Укр. пульмонолог. журн.–2003.–№3.–С.38-40.
4. Ковальчук Т.А., Шохова М.А. Эффективность применения антагониста рецепторов ангиотензина-II у пациентов с профессиональным бронхитом и сопутствующей артериальной гипертензией // Укр. пульмонолог. журн.–2003.–№2.–С.204-208.
5. Нетяженко В., Барна О. Артеріальна гіпертензія: сучасні погляди на патофізіологію, діагностику, лікування // Ліки України.–2003.–№5.–С.4-9.
6. Палеев Н.Р., Ильченко В.А. Хронический бронхит / В кн.: Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р. Палеева. - М.: Медицина, 2000.–С.375-421.
7. Парфенов А.С. Оценка реологических свойств крови с использованием ротационного вискозиметра // Клин. лаб. диагностика.–1992.–№3.–С.43-45.
8. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии. - Киев: Либідь, 2002.–200с.
9. Сиренко Ю. Лечение специальных групп пациентов с артериальной гипертензией // Ліки України.–2004.–№6.–С.7-12.
10. Созыкин А.В., Ноева Е.А., Балахонova Т.В. и др. Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения // Тер. арх.–2000.–Т.72, №8.–С.24-27.
11. Фещенко Ю.И. Новые подходы в лечении и диагностике хронического обструктивного бронхита // Укр. пульмонолог. журн.–2003.– №1.–С.5-11.
12. Фещенко Ю.И. Нові вітчизняні узгодження щодо ведення ХОЗЛ // Нова медицина. - 2006. - №1(24). - С.14-19.
13. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии // РМЖ.–2000.–№17.–С.727-729.
14. Ю.Фещенко, В.Гаврисюк Хронические обструктивные заболевания легких: классификация, диагностика, лечение (часть 1) // Ліки України. - 2004. - №9. - С.14-17.
15. Kazakov V.N., Sinyachenko O.V., Fainerman V.B. Dynamic surface tensiometry in medicine.-Amsterdam: Elsevier, 2000.–373p.

## Summary

### INFRINGEMENT RHEOLOGIC PROPERTIES OF BLOOD ON CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ON A BACKGROUND HYPERTENSIVE DISEASE

V.N. Kostina, J.M. Goldenberg, Ye.Ye.Petrov

**Key words:** rheologic properties of blood, chronic obstructive pulmonary disease, hypertensive disease.

The presence accompanying hypertensive disease is significant to worsening current of a chronic obstructive pulmonary disease, determining development of infringements of function of external breath, excitement myocardium and elec-

trical conductivity of heart, increase of chambers of his left departments and decrease shorten of ability left ventricular. Thus the parameters erythrocytes, blood platelets and plasmatic sections rheologic properties of blood are worsened, and associated the pathology aggravates an adverse condition aggregation of crates and viscosity of properties of plasma.

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

*Матеріал надійшов до редакції 18.05.07.*

© Шумейко І.А.

УДК 616.37- 002:616-004-67

**ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ****Шумейко І.А.**

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Проведено дослідження 38 хворих з хронічним ускладненим панкреатитом, які отримували Креон (8000 ЕД ліпази, 9000 ЕД амілази, 450 ЕД протеази). Курс лікування становив 21 день. З урахуванням сучасного стану проблеми лікування ХП метою роботи була розробка, патогенетичне обґрунтування схем ензимотерапії у хворих з хірургічними захворюваннями ПЖ в період післяопераційної реабілітації. Ефективність Креона у хворих з кистами ПЖ після зовнішнього дренирування дозволяє рекомендувати його і в передопераційному періоді для адекватної підготовки хворих до наступних етапів хірургічного лікування.

**Ключові слова:** хворі з хронічним ускладненим панкреатитом, ензимотерапія препаратом Креон (8000 ЕД ліпази, 9000 ЕД амілази, 450 ЕД протеази), диспептичний синдром, стеаторея, післяопераційна реабілітація.

**Вступ**

Зростання захворюваності хронічним панкреатитом (ХП), часта неефективність терапії, що проводиться, розвиток важких ускладнень - причини пильної уваги клініцистів до цієї патології [3].

Використовувані в даний час методи оперативного лікування захворювань органів панкреатодуоденальної зони нерідко носять паліативний характер і не завжди приводять до відновлення адекватного функціонування травно-транспортного конвейєра, відновлення якості життя пацієнтів [2].

Головними клінічними симптомами хронічного панкреатиту визнаються больовий синдром, розлади травлення, пов'язані з зовнішньою недостатністю підшлункової залози (ПЗ), порушення функції інсулярного апарату, синдрому біліарної недостатності.

Далеко не всі випадки ХП підлягають хірургічному лікуванню. У 70 % хворих вдається добитися більш менш тривалої ремісії, при якій не страждає якість життя хворого. Досягається це за допомогою консервативного лікування. Коли арсенал консервативних заходів вичерпаний і ефекту не одержано, розв'язується питання про користь хірургічного лікування [1,8]. Останніми роками більшість хірургів віддають перевагу різним органозберігаючим операціям [1]. При цьому питання про збереження дванадцятипалої кишки (ДПК) як найважливішої сенсорної, регуляторної і ендокринної зони при хірургічному лікуванні ХП є найбільш переважним [12].

Екзокреторна функція підшлункової залози грає ключову роль в забезпеченні кишкового травлення як основного компоненту травного конвейєра за рахунок унікального мультисубстратного набору гідролітичних ферментів у панкреатичному секреті. Тому при секреторній недостатності ПЗ показана замісна ензимотерапія. Вона коригує і заповнює недостатність кишкової дигестії і обумовлену нею недостатність абсорбції з тонкої кишки первинних мікронутрієнтів, що веде до істотної трансформації мікрофлори кишечника.

Регуляторні властивості панкреатичних ферментів істотні в їх призначенні не тільки з метою заміщення недостатності дигестії, але і перекладу ПЗ в режим зниженої секреторної активності, особливо натщесерце [5].

Метою дослідження з урахуванням сучасного стану проблеми лікування ХП з'явилася розробка та па-

тогенетичне обґрунтування схем ензимотерапії у хворих з хірургічними захворюваннями ПЗ в період післяопераційної реабілітації.

**Матеріали та методи дослідження**

Нами досліджені 38 хворих хронічним ускладненим панкреатитом, що одержували Креон (8000 ЕД ліпази, 9000 ЕД амілази, 450 ЕД протеази). Курс лікування складав 21 день.

Креон, будучи мікросферичною формою панкреатину з свинячої підшлункової залози, оптимально збалансований по складу ліпази, амілази і протеаз. Мікросфери мають захисне ентросолібільне покриття, яке захищає їх від руйнування в шлунку, що дає можливість застосування Креона без поєднання з препаратами, що знижують дію соляної кислоти [12]. Характеристика даної групи хворих приведена в таблиці 1.

Таблиця 1  
Характеристика обстежених хворих

Групи досліджених хворих	Вік хворих (років)	Досліджено хворих
ХП з зовнішньосекреторною недостатністю.	від 32 до 54	15
УЗ-дренування кіст підшлункової залози.	від 22 до 61	8
Пілорозберігаюча панкреатодуоденальна резекція (ПЗПДР).	від 36 до 41	5
Медіальна резекція тіла ПЗ (МРПЗ).	від 35 до 52	8
Резекція головки ПЗ з сохранением ДПК		2
Всього:		38

Перераховані операції виконані з використанням технологій, розроблених в РЦФХГ, з оригінальним кінцепетлевим панкреатоентероанастомозом за методом професора В. І. Онопрієва.

**Результати та їх обговорення**

В ході дослідження нами оцінювалися зрістовий показник (розрахований по формулі: В/Р -100, де В - вага в кілограмах, Р - зростання в сантиметрах) і дані клінічних обстежень. Больовий синдром оцінювали по характеру, вираженості, залежно від їди і часу доби. Відзначали те, що приймається хворими кількість і вид знеболюючих препаратів, їх ефективність.



Синдром диспепсії оцінювали по наступних симптомах: тяжкість в епігастрії після їжі, нудота, блювота, здуття живота, метеоризм. У хворих хронічним панкреатитом, ускладненим кістоутворенням, після проведеного малоінвазивного хірургічного втручання (зовнішнє дренирування кіст під УЗ – контролем) оцінювали кількість і якісний склад відокремлюваного по дренажу. Оцінювали частоту, кількість, характер випорожнень на етапах ензимокорекції, визначали кількість нейтрального жиру в калі методом мікроскопії.

У всіх хворих ускладненим хронічним панкреатитом ступінь зовнішньосекреторної недостатності ПЗ оцінювалася як важка: у всіх хворих були виражені болі після їди, тяжкість у області шлунку, нудота, метеоризм, рідкі випорожнення від 3 до 6 разів на добу, росто-ваговий показник складав 0,75 - 0,82.

За даними ультразвукового дослідження, у всіх хворих були ознаки дифузних змін ПЗ, виражених в тій чи іншій мірі, збільшені розміри залози, її підвищення ехогенності.

Використовували Креон перорально по 1 капсулі 3 рази на день під час їжі.

В середньому нормалізація частоти випорожнення відмічена на 2 - 8 добу, на 8-у добу, випорожнення у всіх хворих були 1 раз на добу і оформлені. Зменшення і зникнення надалі болю відмічалось в період від 2-ї до 7-ї доби. У 3 (7 %) хворих біль не зменшувалась, тому виникла необхідність застосування знеболюючих препаратів. Динаміка збільшення маси тіла складала від 1 до 4 кг протягом 3-х тижнів прийому препарату у різних хворих. У 1(2 %) хворого збільшення маси тіла не відмічено. Зникнення симптомів шлункової і кишкової диспепсії відмічене на 2-у – 6-у добу.

Після нормалізації цих показників дозу препарату поступово знижували: до 5 - 11 доби до 2-х капсул на добу, до 15 - 18 добу - 1 капсулу на добу. Надалі Креон використовувався тільки при необхідності. Повернення клінічних проявів зовнішньосекреторної недостатності не відмічено.

Результати копрологічного дослідження представлені на рисунку 1.

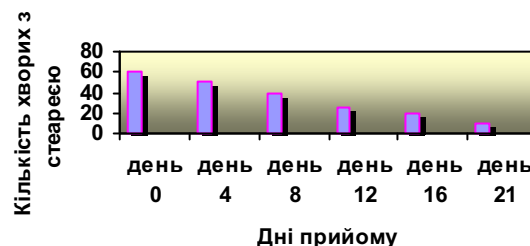


Рис. 1. Динаміка змін змісту нейтрального жиру в калі, оцінене при копрологічному дослідженні (А), і ефективність купірування стеатореї (Б) у хворих з ХП на тлі прийому Креона.

У всіх хворих ХП ступінь стеатореї оцінений як важка (3 ед.). До 21-ї доби курсового прийому Креон стеаторея повністю зникла.

Узагальнюючи представлені дані, можна зробити висновок, що клінічні ефекти курсового прийому Креона пов'язані з тим, що Креон містить фізіологічні пропорції ферментів, розміщених в мікросфері малого діаметру. Мікросфери покриті ентеросолюбильною оболонкою, яка розчиняється в лужному середовищі, що дозволяє досягти максимальної концентрації препарату в ДПК.

Динамічне спостереження за хворими, що перенесли операції на ПЗ і периапулярній зоні, ми здійснювали з початку прийому ними їжі, а у хворих ХП, ускладненим кістами, після зовнішнього дренирування їх під УЗ-контролем, біохімічним і цитологічним дослідженням відокремлюваного по дренажах, тобто після встановлення характеру секрету.

Порівняльна характеристика клінічних ефектів курсового прийому Креона у хворих, що перенесли різні види оперативних втручань на панкреатодуоденальній зоні, представлена в таблиці 2.

Таблиця 2  
Клінічні ефекти тритижневого курсу лікування Креоном у хворих ХП в післяопераційному періоді

Види операцій параметри	Дренирування кіст під УЗ-контролем	Резекція тіла підшлункової залози	ПЗПДР	Резекція головки ПЗ із збереженням ДПП
Приріст маси тіла	1,5-4,5 кг	2,1-3,2 кг	3,2 кг	1-3 кг
Зникнення больового синдрому	2-6 доби	3-6 доби	7-10 доби	3-6 доби
Зникнення больового синдрому	2-5 доби	4-6 доби	3-7 доби	4-6 доби
Зникнення шлункової диспепсії	2-6 доби	2-4 доби	3-4 доби	2-4 доби
Зникнення кишкової диспепсії	2-4 доби	4-5 доби	5-7 доби	4-6 доби
Зменшення дози до 2 капсул на добу	6-9 доби	8-10 доби	9-12 доби	7-8 доби
Зменшення дози до 1 капсули на добу	13-15 доби	15-18 доби	17-20 доби	16-17 доби

Як видно з таблиці 2, ефективність ензимотерапії залежить від об'єму оперативного втручання на ПЗ. За найменший термін больовий синдром зникав у осіб, що перенесли дренирування кіст під УЗ-контролем і резекцією головки ПЗ із збереженням ДПК. Триваліший больовий синдром мав місце у хворих після ПЗПДР. Частота випорожнення нормалізувалася в скорочені терміни у хворих після дренирування кіст. Симптоми шлункової диспепсії при прийомі Креона в

найменші тимчасові терміни зникали у хворих після МРПЗ, кишкової диспепсії - у осіб, що перенесли дренирування кіст під УЗ-контролем.

Кількість відділяемого по дренажах з кіст ПЗ коливалася в межах від 70 мл до 300 мл. У 85 % хворих кількість відокремлюваного зменшилася на половину до 11-17 доби. У подальшу добу спостереження кількість відділяемого по дренажах мала тенденцію до зменшення лише у 12 % хворих (рис. 2).

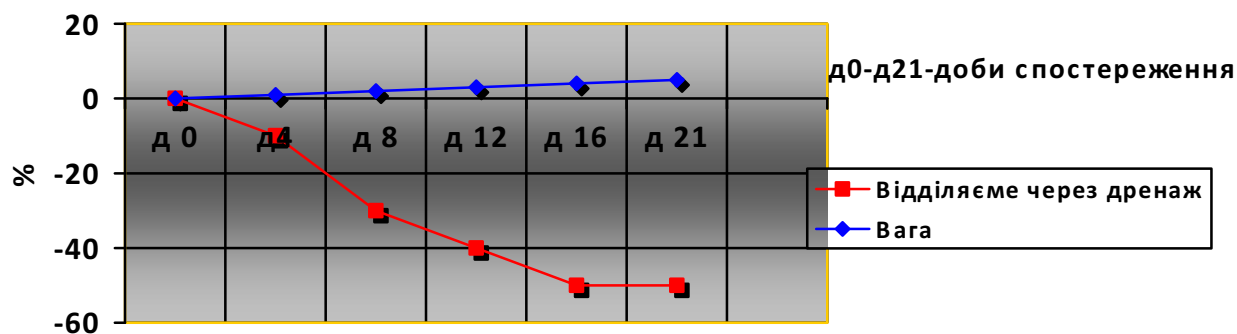


Рис. 2. Клінічні ефекти застосування Креона

Різними були і терміни зменшення добової дози препарату. Так, найтриваліше 3 капсули в день приймали хворі, що перенесли ПЗПДР. Вище наведені результати дослідження дозволяють зробити висновок, що замісна і коригуюча терапія зовнішньосекреторної недостатності ПЗ після проведеного оперативного втручання ферментним препаратом Креон приводить до відновлення адекватної діяльності панкреатодуоденального комплексу.

Принципово важливим аспектом ензимотерапії є те, що пригнічується стимулююча панкреатична секреція, що відмічається на тлі прийому Креона. Необхідно підкреслити, що це гальмування секреції залози, надання їй "функціонального екзосекреторного відпочинку" може сприяти регенераторним процесам в пошкодженому органі. Позитивний клінічний ефект використання Креона - це результат не тільки замісної ензимотерапії, але і перехід ПЗ на режим її секреторної мінімізації, забезпеченої гальмуванням ферментами Креона з ДПК. Цим комплексним механізмом слід пояснити ефективність курсу лікування Креона пацієнтів з складним перебігом ХП.

### Висновки

Таким чином, позитивний клінічний ефект використання Креона - це результат не тільки замісної ензимотерапії, але і переходу ПЖ в режим функціонального спокою.

Ефективність замісної ензимотерапії залежить від об'єму оперативного втручання на панкреатодуоденальному комплексі. Дозування Креона повинне підбиратися індивідуально. У ряді випадків у важких хворих виправдане збільшення дози Креона до 5-10 капсул в добу.

Ефективність Креона у хворих з кістами ПЗ після зовнішнього дренивання дозволяє рекомендувати його і в передопераційному періоді для адекватної підготовки хворих до подальших етапів хірургічного лікування.

### Література

1. Д.Ф.Благовидов,Д.С.Саркисов. Компенсаторные процессы после резекции ПЖ в эксперименте. - М.: Медицина, 1976. - 156 с.
2. М.В.Данилов,В.Д.Федоров.Хирургия поджелудочной Железы: руководство для врачей. - М.: Медицина, 1995.- 512с.
3. В.Т.Ивашкин.Современные проблемы панкреатологии // Вест. РАМН. - 1993. - № 4. -С. 29 - 34.
4. Г.Ф.Коротько. Энзимокоррекция в панкреатологии // Креон. Сателлитный симпозиум. - тезисы: "Экзокринная недостаточность ПЖ. Оптимальный путь коррекции". - Москва, 1998.- С.7-8.
5. Г.Ф.Коротько.Регуляция секреции поджелудочной железы //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. - Т. 9. - № 4. - С. 41 - 49.
6. Г.Ф.Коротько,О.В.Ковалевская,Т.Г.Касян,Е.Ю.Гладкий.Традиционные и нетрадиционные аспекты заместительной энзимотерапии при недостаточности кишечного пищеварения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. - Т. 9. - № 6. - С. 41 - 49.
7. Ю.В.Линевский,Н.Е.Моногарова,С.В.Кожемякин,ЛукашевичГ.М. Современные возможности лечения хронического рецидивирующего панкреатита // Рос. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1995. - № 3. - Т. 5. -Пр. № 1.- 138с.
8. Ю.А.Нестеренко,В.П.Глабай,С.Г.Шаповальянц.Хронический панкреатит. -М.: Россия, 1997. - 174 с.
9. В.И.Оноприев,А.М.Мануйлов,Т.В.Шабанова.Новый способ транспозиции культи желудка после панкреатодуоденальной резекции // Вест. хир. -1984. - № 4. - С. 126 - 129.
10. В.А.Петухов.Препарат"Креон"в лечении хронического постнекротического панкреатита // Рос. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, Т. 8. № 5. 1998. - С. 142.
11. А.И.Хазанов.Лечение хронического панкреатита//Рос.журн. гастроэнтерология, гепатология, колопрокт. 1997. - № 2. - С. 87 -92.
12. Beger H.G., Buchler M., Bittner N. Duodenum Preserving Resection of the Head of the Pancreas // Hepatogastroenterology. -1990.-Vol. 37.-P. 283-289.
13. Zilly W. Langzeitbetreuung bei Pancreaserkrankungen // Med. Welt. -1993.-Bd44.N4.-S. 60-63.

### Summary

#### POSTOPERATIVE REHABILITATION OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

Chumejko I.A.

Key words: the patients with chronic complicated pancreatitis, ensymotherapy with Kreon (8000 UA Lipasa, 9000 UA Amilasa, 450 UA Proteasa), dyspeptic syndrom, steatorrea, postoperative rehabilitation .

Research 38 patients with chronic complicated pancreatitis was performed, them was administered Kreon (8000 UA Lipasa, 9000 UA Amilasa, 450 UA Proteasa). The course of treatment made 21 days. In view of modern concept of problem of treatment chronic pancreatitis, purpose of work was the development, patogenetice substantiation of the schemes of ensymotherapy at the patients with surgical diseases of pancreas during period of postoperative rehabilitation. The efficiency Kreon in patients with cysts of pancreas after outside drainage allows to recommend it and in preoperative period for adequate preparation of the patients for the further stages of surgical treatment.

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

*Матеріал надійшов до редакції 21.05.07.*

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Зайцева О.В., Жуков В.И., Антюфеева О.И., Моисеенко А.С., Мещерякова О.П., Лаврентьева О.Ю., Ващук Н.А.,  
УДК: 615.9-666.186

### СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН КАК МОНИТОРИНГОВЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ОЦЕНКИ ТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ КСЕНОБИОТИКОВ НА ОРГАНИЗМ

**Зайцева О.В., Жуков В.И., Антюфеева О.И., Моисеенко А.С.,  
Мещерякова О.П., Лаврентьева О.Ю., Ващук Н.А.,**

Харьковский государственный медицинский университет, г. Харьков

*В підгострому токсикологічному експерименті на білих щурах популяції Вістар вивчався вплив простих полієфірів марок П-373-2-20, П-5003 АЦ, П-294-2-35 на стан мембранних фракцій фосфоліпідів, іонну проникність (за швидкістю вільного та індукованого виходу іонів  $K^+$ ) та плинність (за коефіцієнтом ексімерізації пірену) плазматичних мембран еритроцитів, лімфоцитів, гепатоцитів, а також вільнорадикальні (ВР) процеси, перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) і білків (ПОБ). Виявлено, що прості полієфіри П-373-2-20, П-5003 АЦ, П-294-2-35 в дозах 1/10; 1/100; 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> можуть порушувати фізико-хімічні характеристики й структурно-функціональні властивості цитоплазматичних мембран, стимулює ВР процеси, ПОЛ і ПОБ. Доза 1/10000 ДЛ<sub>50</sub> є недіючою.*

Ключові слова: токсикологія, ксенобіотик, цитоплазматичні мембрани.

Плазматическая мембрана является объектом первичного воздействия химических веществ при любых путях поступления их в организм, а изменение её структуры всегда будет сопряжено с нарушением функции клетки и метаболизма. По мнению многих авторов [6;7;10;12], ксенобиотики обладают мембранным действием, вызывают в организме свободнорадикальную патологию, подавляют клеточный и гуморальный иммунитет, оказывают мутагенное и эмбриотропное влияние, усиливают процессы атерогенеза и др., в основе которых лежит нарушение структурно-функционального состояния биологических мембран. Это в полной мере относится и к неизученной группе ксенобиотиков – простым полиэфирам марок П-373-2-20; П-5003 АЦ; П-294-2-35, которые нашли применение в различных отраслях народного хозяйства для получения пластмасс, пенопластов, полиуретанов, эпоксидных смол, лаков, эмалей, гидравлических, охлаждающих и тормозных жидкостей, эмульгаторов, флотореагентов и др. [13].

Целью работы являлось изучение структурно-функционального состояния биологических мембран в условиях подострого воздействия на организм простых полиэфира марок П-373-2-20, П-5003 АЦ, П-294-2-35.

#### Материалы и методы исследования

Эксперимент проведен на 66 белых половозрелых крысах популяции Вистар с исходной массой тела 0,18-0,21 кг. Контрольная и опытная группы содержались в однотипных условиях вивария на стандартном пищевом рационе. Животным опытной группы ежедневно (одноразово) в течение 1,5 месяца перорально с помощью металлического зонда вводились водные растворы простых полиэфира марок П-373-2-20, П-5003-АЦ, П-294-2-35 в дозах 1/10; 1/100; 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>, что составляло: 3,23; 0,323; 0,0323; 3,62; 0,362; 0,0362 и 1,48; 0,148; 0,0148 г/кг массы соответственно. При изучении сверх слабого свечения использовалась и 1/10000 ДЛ<sub>50</sub>. По завершению опытов животные забивались декапитацией под легким эфирным наркозом, после чего изучались соответствующие показатели.

Программа исследований предусматривала определение состояния мембранных фракций фосфолипидов, ионной проницаемости, вязкости, заряда, полярности и текучести мембран эритроцитов, гепатоцитов и лимфоцитов, анализ СР процессов, ПОЛ и окислительной модификации белков.

Влияние ксенобиотиков на белковые и липидные компоненты мембран оценивали по процентному содержанию фракций фосфолипидов в мембранах эритроцитов, лейкоцитов, и гепатоцитов методом двуме-

рной тонкослойной хроматографии [15]. Для изучения фосфолипидного состава определяли уровни фосфатидилхолина (ФХ), сфингомиелина (СМ), фосфатидилсерина (ФС), лизофосфатидилэтаноламина (ЛФЭА), лизофосфатидилхолина (ЛФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭА), фосфатидилинозитола (ФИ), фосфатидной кислоты (ФК) и кардиолипина (КЛ). Фосфолипиды определяли по неорганическому фосфору [14] с идентификацией по стандартным растворам фосфолипидов и качественным обнаружителям [9]. Для исследования ионной проницаемости мембран эритроцитов использовали такой показатель, как скорость свободного и индуцированного выхода ионов  $K^+$ , по [3]. Изменение вязкости, полярности и заряда мембран под воздействием полиэфиров изучалось методом флуоресцентных зондов [2]. Окислительная модификация белков определялась в соответствии с указаниями Д.А. Дубининой [4]. При оценке структурно-функционального состояния мембран клеток крови исследовали текучесть плазматических мембран лимфоцитов и эритроцитов, для чего рассчитывали коэффициент эксимеризации пирена, изменяющийся пропорционально текучести. Он представляет собой отношение количества эксимеров пирена при длине волны испускания  $\lambda_{исп} = 470$  нм к количеству его мономеров при длине волны  $\lambda_{исп} = 393$  нм. Коэффициент эксимеризации пирена изучали в зоне белок-липидных контактов при длине волны возбуждения  $\lambda_{возб} = 287$  нм и в липидном бислое -  $\lambda_{возб} = 334$  нм по методу Ю.А. Владимиров и Е.Г. Добрецова [2], модифицированному для изучения флуоресценции в отдельных клетках с помощью микроскопа ЛЮМАМИЗ.

Для оценки свободнорадикального (СР) окисления и перекисного окисления липидов (ПОЛ) использовали спонтанную (СХЛ) и индуцированную (ИХЛ) хемилюминесценции и фосфоресценцию сыворотки крови, цельной крови и гомогенатов внутренних органов и тканей опытных животных. Регистрация СХЛ и ИХЛ испытуемых образцов осуществлялась с помощью автоматического медицинского хемилюминометра ХЛМ1Ц-01 [8]. Ход исследования: в кварцевую кювету размером 10x10x45 мм вводилось 1,2 мл. физиологи-

ческого раствора, 10 мкл сыворотки (или 10мкл гомогенатов внутренних органов), 10 мкл 3% раствора люминола и записывался фон сверхслабого свечения – 2 измерения каждого свечения в течение 10 сек. После чего в кварцевую кювету для оценки состояния индуцированной БХЛ вносилась 3% перекись водорода в количестве 0,05 мл и выполнялось 6 измерений, каждое в течение 10 секунд. Исследование фосфоресценции сыворотки крови осуществлялось на люминометре (фосфороскопе) [11]. Перекисное окисление белков изучали по методу [4], исследуя в сыворотке крови содержание 2,4-динитрофенилальдогидразона (2,4 -ДНФ-А) (ед. опт. плотн. на 1г белка,  $\lambda=370$  нм) и 2,4-динитрофенилкетогидразона (2,4 -ДНФ-К) (ед. опт. плотн. на 1г белка,  $\lambda=380$  нм).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ "STATISTICA 6.0 WINDOWS". Достоверность отличий оценивали по критерию Стьюдента при уровне значимости  $p<0,05$ . Экспериментальные исследования на животных выполнялись в соответствии с «Международными рекомендациями проведения биомедицинских исследований с использованием животных» (1995), а также национальными «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001).

### Результаты и их обсуждение

Результаты исследований СР процессов и ПОЛ показали, что ксенобиотики в дозах 1/10, 1/100 и 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> повышали в условиях подострого опыта интенсивность  $H_2O_2$  индуцированной и люминолзависимой БХЛ гомогенатов внутренних органов и тканей. Наиболее существенные различия между интенсивностями свечения сравниваемых групп наблюдали в условиях оценки люминолзависимой биохемилюминесценции (рис.1). Доза 1/10000 ДЛ<sub>50</sub> не оказывала воздействие на уровень интенсивность БХЛ. Следует отметить, что отмечалось повышение содержания в сыворотке крови и печени малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов в опытных группах животных при дозах 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1  
Влияние простых полиэфиров дозой 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на интенсивность БХЛ и содержание диеновых конъюгатов

Показатели, объекты исследования	Вещества, М ± m			
	контроль	П-373-2-20	П-5003 АЦ	П-234-2-35
Диеновые конъюгаты (нмоль/мл), сыворотка	2,48 ± 0,17	3,80 ± 0,26*	4,20 ± 0,35*	4,10 ± 0,30*
МДА (нмоль/мл), сыворотка	0,75 ± 0,08	1,52 ± 0,15*	1,48 ± 0,17*	1,60 ± 0,16
Диеновые конъюгаты (нмоль/г), печень	4,80 ± 0,25	7,60 ± 0,28*	8,20 ± 0,22*	8,40 ± 0,36*
МДА (нмоль/г), печень	2,20 ± 0,16	3,85 ± 0,14*	4,10 ± 0,25*	4,50 ± 0,32*
Люминол-индуцир. БХЛ (имп/с), сыворотка	770,31 ± 20,62	1240,32 ± 38,61*	1350,41 ± 30,51*	1286,21 ± 22,30*
Люминол-индуцир. БХЛ (имп/с), печень	860,40 ± 27,21	1296,21 ± 37,40*	1395,01 ± 43,52*	1325,41 ± 33,60*
$H_2O_2$ –индуц. БХЛ (имп/с), сыворотка	720,32 ± 26,8	980,41 ± 27,90*	1053,51 ± 23,82*	1010,60 ± 19,82*
$H_2O_2$ –индуц. БХЛ (имп/с), печень	810,50 ± 19,70	1204,08 ± 22,60*	1248,31 ± 31,50*	1205,21 ± 28,60*

Примечание: \* - различия с контролем статистически достоверны,  $p<0,05$ .

Таблица 2  
Влияние простого полиэфира П-294-2-35 на процентное содержание фракций фосфолипидов в подостром опыте под воздействием 1/100 ДЛ<sub>50</sub>.

Показатели (%), группа животных	Мембраны клеток, м±m	
	эритроциты	лейкоциты
Контроль ФЭА	20,4 ± 1,82	24,5 ± 1,64
ФХ	41,32 ± 1,56	38,9 ± 1,37
СМ	14,73 ± 1,33	17,3 ± 0,65
ФС	11,56 ± 0,71	9,1 ± 0,58
ЛФЭА	1,22 ± 0,32	1,4 ± 0,25
ЛФХ	1,35 ± 0,25	1,2 ± 0,15
ФИ	6,27 ± 0,53	7,4 ± 0,65
КЛ	0,52 ± 0,04	0,54 ± 0,06
Опыт ФЭА	14,65 ± 0,72*	15,24 ± 0,67*
ФХ	58,42 ± 1,65*	60,75 ± 1,86*
СМ	9,86 ± 0,57*	10,42 ± 0,66*
ФС	7,24 ± 0,43*	8,73 ± 0,46
ЛФЭА	3,15 ± 0,26*	2,76 ± 0,20*
ЛФХ	4,28 ± 0,35*	3,40 ± 0,27*
ФИ	3,56 ± 0,18*	4,25 ± 0,38*
КЛ	0,88 ± 0,05*	0,77 ± 0,06*

Примечание: \*- различия с контролем статистически достоверны,  $p < 0,05$

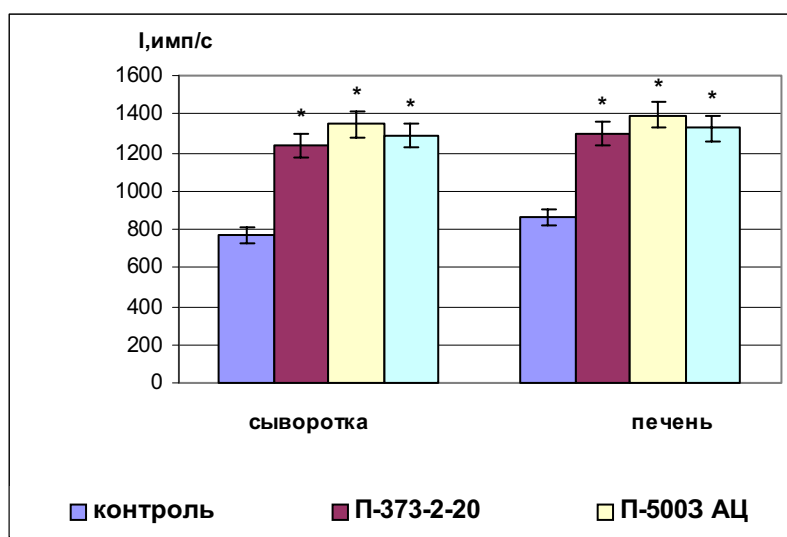


Рис. 1. Влияние простых полиэфилов дозой 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на интенсивность I (имп/с) люминол-индуцированной БХЛ

Примечание: \*- различия с контролем статистически достоверны,  $p < 0,05$

Анализ полученных данных свидетельствует, что субтоксическое воздействие изучаемых простых полиэфилов во всех дозах, кроме 1/10000 ДЛ<sub>50</sub>, индуцирует СР процессы и ПОЛ, которые, как известно, сопровождаются генерацией активных форм кислорода и накоплением в организме гидроперекисей, перекисей, свободных радикалов, способных привести к ингибированию активности антиоксидантной системы (АОС) и развитию патологических структурно-метаболических состояний. Повышение уровней интенсивности люминолзависимой и индуцированной Н<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ХЛ подтверждает цепной СР характер происходящих изменений в биологических системах, которые впоследствии активируют ПОЛ. Исследования показывают, что в условиях интоксикации ксенобиотиками

образуется супероксидный анион-радикал кислорода (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) и гидроксильный радикал (ОН). Причем, первый из них указывает на наличие высоких уровней возбужденных электронных состояний (триплетного), что, очевидно, связано с изменением конформации белковых молекул, присутствующих в сыворотке крови.

Изучение интенсивности фосфоресценции сыворотки крови опытных животных обнаружило существенные различия их значений при длинах волн возбуждения  $\lambda = 297; 313; 334; 365; 404$  и  $434$  нм. Особенно значимым было повышение уровня фосфоресценции в длинноволновой ( $\lambda = 434$  нм) и коротковолновой ( $\lambda = 297$  нм) областях возбуждения (рис.2).



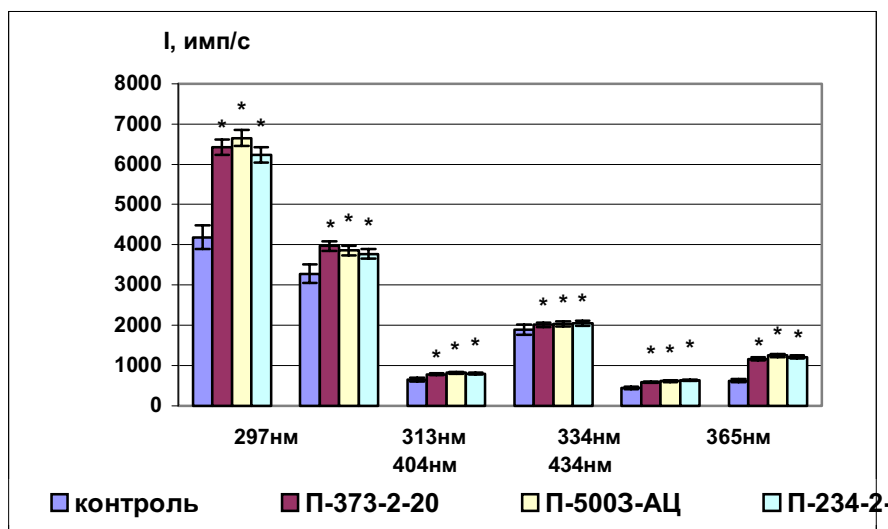


Рис. 2. Интенсивность  $I$  (имп/с) флуоресценции сыворотки крови белых крыс под воздействием простых полиэфиров дозой  $1/1000$  ДЛ<sub>50</sub> в подостром опыте. Длины волн возбуждения указаны в нм

Примечание: \* - различия с контролем статистически достоверны,  $p < 0,05$

Результаты проведенного эксперимента показывают, что при субхроническом воздействии на организм динного ксенобиотика происходит увеличение накопления в биосистемах числа молекул, находящихся в триплетном возбужденном состоянии, то есть имеющих два неспаренных электрона. Эти молекулы имеют достаточную продолжительность жизни и лишь по истечении сравнительно большого отрезка времени ( $10^{-4}$  -  $10^{-2}$  с) излучают свет и переходят на низкий невозбужденный синглетный уровень [7]. Появление в длинноволновой области возбуждения повышенного количества молекул в триплетном состоянии обусловлено, по всей видимости, разобщением окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, которое сопровождается увеличением рассеивания тепла в организме экспериментальных животных под воздействием ксенобиотиков. При дозе  $1/10000$  ДЛ<sub>50</sub>

изменений уровня флуоресценции сыворотки крови у опытной группы животных не наблюдалось.

Как видим, под воздействием ксенобиотиков наблюдается активация окислительных процессов, формирующих развитие в организме дистрофических и деструктивных нарушений со стороны клеточных и внутриклеточных структурно-функциональных единиц.

Подострое воздействие простых полиэфиров приводило также к повышению концентрации в сыворотке крови белых крыс альдо- и кетогидразонов - продуктов окислительной модификации белков (рис. 3). Накопление этих продуктов было значительным у групп животных, подвергавшихся пероральной загрузке дозами  $1/10$  и  $1/100$  ДЛ<sub>50</sub>. При дозе  $1/1000$  ДЛ<sub>50</sub> достоверных различий с контролем не отмечалось.

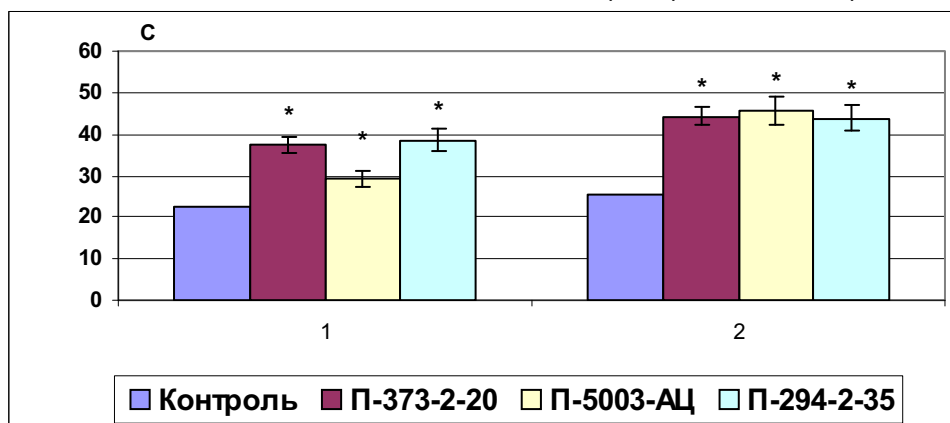


Рис. 3. Влияние простых полиэфиров в дозе  $1/100$  ДЛ<sub>50</sub> на содержание продуктов перекисного окисления белков (концентрация  $C$ , ед. опт. плотн./г белка) фракций фосфолипидов в мембранах эритроцитов и лейкоцитов, 1  $\lambda$  = 370 нм; 2  $\lambda$  = 380 нм)

Примечание: \* - различия с контролем статистически достоверны,  $p < 0,05$

Учитывая, что простые полиэфиры содержат гидрофильные группы и гидрофобные радикалы, можно предположить вероятность первоочередного влияния

их на белковые и липидные компоненты мембран. В этой связи проведено определение концентраций фракций фосфолипидов в мембранах эритроцитов и



лейкоцитов методом двумерной тонкослойной хроматографии.

Эти данные убедительно доказывают, что исследованные ксенобиотики активирует не только перекисное окисление липидов, но и перекисное окисление белковых структур.

Как показали результаты исследований, ксенобиотики в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> изменяли процентное соотношение практически всех исследуемых фракций фосфолипидов мембран анализируемых объектов (табл. 2).

Выявлено, что действие ксенобиотиков на мембранные фосфолипиды различных тканей было сходным. Во всех случаях вещества снижали содержание ФЗА, СМ, ФИ и повышали в мембранах уровни ФХ, ЛФХ, ЛФЗА и КП. Общим и характерным признаком этих изменений в структуре мембран являлось появление лизоформ фосфолипидов – ЛФХ и ЛФЗА, что служило важным доказательством структурных нарушений и появления высокотоксичных метаболитов

обмена липидов. Вместе с тем следует отметить, что со стороны мембранных фракций лейкоцитов наблюдались менее существенные изменения, чем со стороны эритроцитарных мембран, что связано, по всей вероятности, с их низким уровнем репаративных и синтетических процессов, происходящих в мембранах этих безъядерных клеток.

В ходе проведенного эксперимента установлено, что в опытной группе животных ксенобиотики к окончанию подострого опыта приводили к снижению текучести (коэффициента эксимеризации пирена) цитоплазматических мембран клеток крови (эритроцитах и лейкоцитах) по сравнению с контрольной группой животных. Этому процессу в большей степени были подвержены эритроцитарные мембраны, в которых значительные изменения установлены в липидном бислое и в зоне белок-липидных контактов. В зависимости от дозы воздействия ксенобиотиков, текучесть мембран снижалась до 50 % (рис. 4).

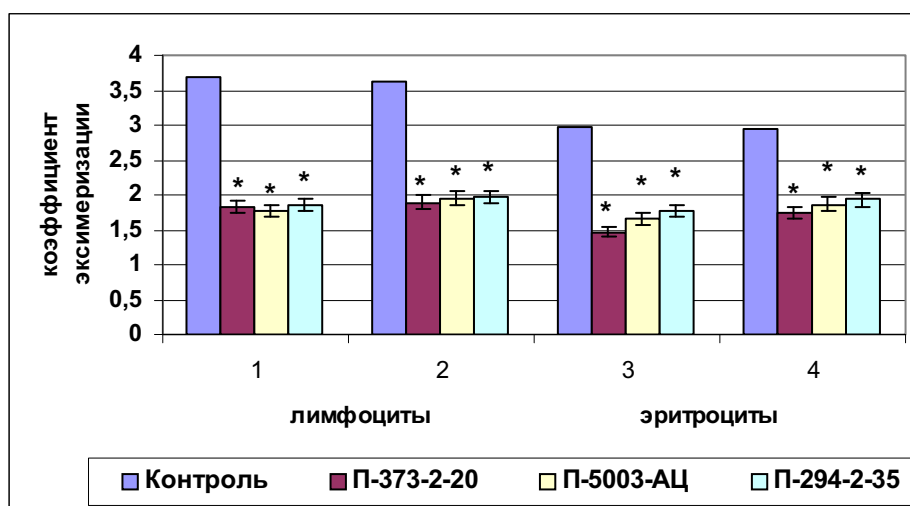


Рис. 4. Влияние простых полиэфиров в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на текучесть (коэффициент эксимеризации) мембран эритроцитов и лимфоцитов. 1;3 - белок-липидные контакты; 2;4 - липидный бислой.

Примечание: \* - различия с контролем статистически достоверны,  $p < 0,05$

В лимфоцитах снижение текучести мембран затрагивало преимущественно липидный бислой и было максимальным под воздействием дозы 1/10 ДЛ<sub>50</sub>. Кроме того, следует отметить, что исследуемые группы соединений повышали и погруженность белков в липидной бислой мембран эритроцитов и лимфоцитов. В большей мере эти изменения касались мембран эритроцитов.

Исследование интенсивности флуоресценции 1-анилино-8-нафталинсульфата (1,8-АНС-флуоресцентный зонд) в лимфоцитах и эритроцитах, отражающей изменение поверхностного заряда плазматических мембран, выявило существенное ее снижение в опытных группах животных. В зависимости от дозы воздействия уменьшение интенсивности флуоресценции находилось в интервале от 30 до 95%. Анализ литературы показывает, что снижение флуоресценции может быть связано с увеличением полярности мембран за счет дегидратации белковых молекул и накоплением воды в мембранных структу-

рах [2]. Длительное воздействие простых полиэфиров в условиях подострого опыта сопровождалось глубоким нарушением физико-химических свойств мембран, в том числе ионной проницаемости.

Исследования выявили, что простые полиэфиры в дозах 1/10 и 1/100 и 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> повышали самопроизвольный и индуцированный валиномицином выход ионов  $K^+$  из эритроцитов, что также в комплексе с ранее обнаруженными изменениями свидетельствовало о нарушении структурно-функциональной организации их мембран (табл. 3). Потоки самопроизвольного выхода ионов  $K^+$  возрастали в сравнении с контрольной группой наблюдения в 5-10 раз в зависимости от дозы воздействия. Было установлено, что ксенобиотики более интенсивно оказывали влияние именно на самопроизвольный выход ионов  $K^+$  из эритроцитов. В меньшей степени изменялась скорость индуцированного валиномицином выхода ионов  $K^+$ , при котором показатели у опытных групп превышали контроль только в 2-2,3 раза.

Таблица 3

Влияние простых полиэфиров на самопроизвольный и индуцированный выход ионов  $K^+$  из эритроцитов под воздействием 1/100 ДЛ<sub>50</sub>.

Вещества	Исследуемые показатели, м±т (млн/мл)		
	Скорость самопроизвольного выхода ионов $K^+$ из эритроцитов	Скорость индуцированного валиномицином выхода ионов $K^+$ из эритроцитов	Сумма количества ионов $K^+$ на 1 мм эритроцитов
Контроль	0,54 ± 0,03	6,45 ± 0,24	17,98 ± 1,13
П-373-2-20	4,75 ± 0,32*	12,68 ± 0,87*	84,53 ± 3,75*
П-500-3АЦ	5,43 ± 0,36*	14,20 ± 0,57*	90,84 ± 5,68*
П-294-2-35	6,10 ± 0,45*	16,35 ± 0,93*	93,26 ± 6,10*

Примечание: \* - различия с контролем статистически достоверны,  $p < 0,05$ 

Таким образом, анализ изучения влияния простых полиэфиров на структурно-функциональное состояние мембран позволил сделать следующие выводы:

1. В условиях подострого перорального воздействия простые полиэфиры П-373-2-20; П-5003 АЦ; П-294-2-35 в дозах 1/10; 1/100; 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> стимулирует свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов и окислительную модификацию белков.

2. Простые полиэфиры в указанных дозах способны нарушать физико-химические характеристики и структурно-функциональные свойства цитоплазматических мембран – их полярность, проницаемость, текучесть, гидрофобный объем, что неизбежно влечет за собой изменение внутриклеточного метаболизма и формирование дистрофических и деструктивных изменений в различных органах и тканях.

3. Ксенобиотики в дозе 1/10000 ДЛ<sub>50</sub>, не оказывает влияние на структурно-функциональные и физико-химические свойства мембран эритроцитов и лимфоцитов.

### Литература

1. Башкатова В.Г., Косачева Е.С., Микоян В.Д. Прямое измерение окиси азота в мозге крыс методом электронного парамагнитного резонанса при различных конвульсиях // Докл. РАН 1996, 348, 1: 119-120.
2. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. – Москва: Наука, 1980 – 320 с.
3. Губский В.И., Проценко В.Н. Некоторые замечания к методике определения натрия и калия в эритроцитах. Лабор. дело 1974; 9: 70-72.
4. Дубинина Е.Е., Бурмистрова Р.О., Хадив Д.А., Порохов И.Г. Окислительная модификация белка, методы ее

- определения. Вопросы медицинской химии 1996; 41, 1: 24-26.
5. Жуков В.И., Попова Л.Д., Зайцева О.В. и др. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов. – Харьков: Торнадо, 2000.-437с.
6. Жуков В.И., Резуненко Ю.К., Зайцева О.В. Тормозные и гидравлические жидкости. Гигиенические аспекты охраны окружающей и производственной среды. – Харьков: Харків, 1999.-255с.
7. Зайцева О.В. Поверхностно-активные вещества как стимуляторы свободнорадикальных процессов. Environment & Health (Довкілля та здоров'я) 2000; 2(13): 8-11.
8. Зайцева О.В., Жукова Н.В., Броше Е.А. Состояние свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов и белков при псориазе. Эксперим. і клінічна медицина 2002; 4: 86-89.
9. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография. Москва: Мир, 1981; Т.1. 616 с.; Т.2. 557 с.
10. Курляндский Б.А. Медицинские проблемы химической безопасности России в аспекте современных международных тенденций. Современные проблемы токсикологии 2002; 3: 31-34.
11. Устройство для регистрации при комнатной температуре люминесценции биологических мембран// Абашин В.М., Сергиенко Н.Г., Жуков В.И.и др. Патент № 496578/25UA Российской Федерации. Бюл. №8, опублик.- 20.03.95
12. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Сокол К.М. и др. Структурно-метаболические механизмы формирования атеросклероза.- Белгород: Белвитамины, 2001.-523с.
13. Шлапак И.П. Острые отравления: актуальность и современное состояние в Украине. Материалы научно-практич. конф. «Организация токсикологической помощи в Украине». 20-21 мая 2002 г.-Киев.
14. Brockhuse R.M. Phospholipide of erythrocytes and hepatocytes. Clin. Biochem. 1974; 14,3: 157-158.
15. Vasnovsky V.E., Terekkiove N.A. URTIC of phospholipids micstures containing phosphotidyl glycerol. J. High Res. Chromatog. 1979; 2, 11: 671-672.

### Summary

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF CYTOPLASMATIC MEMBRANES AS MONITORING INDEX OF THE TOXIC INFLUENCE OF THE SIMPLE POLYETHERS ON ORGANISM

Zaytseva O.V., Zhukov V.I., Antufeeva O.I., Moiseenko A.S., Mestheryakova O. P., Lavrenteva O.YU., Vaschuk N.A.

Key words: toxicology, xenobiotic, cytoplasmatic membranes.

In subacute toxicologic experiment on the white Wistar rats it was investigated the effect of the simple polyethers of P-373-2-20; P-5003 ATs and P-294-2-35 on the state of membrane phospholipid fractions, ionic permeability (velocity of free and induction exite of  $K^+$ ) and the fluidity (by coefficient of the pirenec excimerization) of lymphocyte, erythrocyte, hepatocyte plasmatic membranes as well as free-radical processes, peroxidation of lipids and proteins. It was elicited of the simple polyethers of P-373-2-20; P-5003 ATs and P-294-2-35 in doses of 1/10; 1/100; 1/1000 DL<sub>50</sub> can breach physical-chemical characteristics and structural-functional properties of cytoplasmatic membranes, stimulates free-radical processes, speed up the protein- and lipoperoxidation. Dose of 1/10000 DL<sub>50</sub> is uneffect.

Kharkiv State Medical University, Kharkiv

Матеріал надійшов до редакції 30.04.07.

© Кайдашев І.П.

УДК 616.248:57.083.32

**РОЛЬ ППАР-ГАММА В РЕГУЛЯЦІЇ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ****Кайдашев І.П.**

Центральна науково-дослідна лабораторія,

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Доказана регулююча роль пероксисом пролифератор-активируючих рецепторов-гамма в функціонуванні нейтрофілів, еозинофілів і лімфоцитів. Експериментальні та клінічні дослідження пероксисом пролифератор-активируючих рецепторов показують важливість ролі ППАР-гамма в патогенезі алергічних захворювань легких, в ремоделюванні дихательних путей. Крім того, ППАР-гамма можуть бути мишенню терапевтичного впливу.*

**Ключевые слова:** пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы, аллергическое воспаление.

Алергічна астма, зазвичай, асоційована з гіперреактивністю дихальних шляхів, залученням клітин, що реалізують запалення, особливо еозинофілів, та накопиченням слизу в результаті метаболізму клітин легеневого епітелію [1].

Такі функційні та анатомічні особливості також пов'язані з підвищеною продукцією IgE внаслідок переважання міцної Тх2 відповіді, що відображається продукцією ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-13 [2]. Еозинофіли залучаються з кісткового мозку та диференціюються в тканинах під дією ІЛ-5 та еотоксинів CCL-11, 24 та 26, які взаємодіють з їх специфічними рецепторами ІЛ-5Р та CCR-3. Після надходження до ділянок запалення еозинофіли активуються за допомогою багатьох рецепторів, зокрема рецепторів до IgE, мономерного або секреторного IgA. Активація еозинофілів призводить до секреції цитотоксичних медіаторів, таких як еозинофільна пероксидаза, еозинофільний катіонний білок, головний основний білок (МБР), активні кисневі радикали, які пошкоджують не тільки чужорідні мішені – паразитів, бактерій, тощо – але й власні тканини: альвеолярний епітелій, серцеві або нервові клітини [3].

Більшість запальних реакцій призводить до активації ядерного фактору NF- $\kappa$ B за допомогою кількох взаємопов'язаних шляхів. Серед чисельних регуляторів цих каскадів чільне місце посідають ядерні рецептори, такі як рецептори, які активують проліферацію пероксисом (ППАР). ППАР є транскрипційними факторами, що активуються лігандами, відносяться до надродина ядерних рецепторів, що утворюють димери з ретиноїдними X рецепторами [4]. Сьогодні визначені три субтипи ППАР ( $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  та  $\gamma$ ). Ці рецептори активуються жирними кислотами та такими метаболітами як лейкотрієн В<sub>4</sub>, котрий переважно взаємодіє із ППАР- $\alpha$ , ППАР- $\beta/\delta$ , зв'язує простагліцин (ПГJ<sub>2</sub>), в той час ППАР- $\gamma$  активується окремими ейкозаноїдами: 13-гідроксиоктадекадієнова кислота, 15-гідроксиейкозатетраєнова кислота та 15-деокси- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J<sub>2</sub> (15d – PGJ<sub>2</sub>), метаболіт простагландину D<sub>2</sub> [5, 6]. ППАР- $\alpha$  та ППАР- $\gamma$  здійснюють негативний регуляторний вплив на перебіг запального процесу та впливають на функціонування Т лімфоцитів, моноцитів/макрофагів, дендритних клітин та тучних клітин [7, 8]. Така протизапальна функційна активність ППАР- $\gamma$  сьогодні привертає увагу науковців різних галузей медицини. В досліджах *in vivo* ППАР- $\gamma$  продемонстрували здатність зменшувати тяжкість перебігу експериментального коліту, артриту, зменшувати продукцію IgM [9, 10]. Проведені дослідження у хво-

рих, які доводять, що при астмі експресія ППАР- $\gamma$  підвищена в підслизовій бронхів, в клітинах епітелію дихальних шляхів та гладеньких м'язів [11]. Останнім часом в літературі з'явилися повідомлення про вплив активації ППАР- $\gamma$  на перебіг алергічного запалення.

Продемонстровано, що як ППАР- $\alpha$ , так і ППАР- $\gamma$  здатні прямо впливати на функції еозинофілів *in vitro*, регулювати кількість еозинофілів *in vivo* в умовах моделювання астми на мишах. Останні повідомлення недостатності монотерапії спрямованої на регулювання кількості та функціонального стану еозинофілів (такої як анти-ІЛ-5) в умовах еозинофілії, астми, гіперреактивності бронхів, роблять використання препаратів, що активують ППАР альтернативною мішенню в лікуванні цих патологій [12]. Показано, що агоністи ППАР- $\alpha$  та  $\gamma$  зменшують прояви антигеніндукованої гіперчутливості бронхів, легеневого запалення, еозинофілії, продукції цитокінів, експресію GATA-3 та рівень антигенспецифічного IgE. ППАР- $\gamma$  регулює як імунну відповідь, так і бере участь в регуляції репарації тканин. Ці рецептори експресуються альвеолярними макрофагами та нейтрофілами, ліганд-залежна їх активація призводить до пригнічення ефекторних функцій лейкоцитів, продукцію цитокінів, активних кисневих та азотних радикалів. ППАР- $\gamma$  регулюють чисельні процеси в клітинах строми та паренхіми легень – ріст, диференціювання та апоптоз [13].

Нижче ми сконцентруємо увагу на функціонуванні ППАР- $\gamma$ . ППАР- $\gamma$  існує в формі гетеродимера з ретиноїдним X рецептором і кілька корепресорних молекул тонічно супресують активність ППАР. Серед цих корепресорів важливе місце посідають ядерний рецепторний корепресор (NCoR) та мовчачий медіатор ретиноїдних рецепторів та рецепторів тиреоїдних гормонів. В присутності ППАР лігандів корепресорні молекули зкидаються після асоціації з коактиваторними молекулами, такими як коактиватор стероїдних рецепторів 1 (SRC1) та елемент-зв'язуючий білок cAMP відповіді (CBP)/p300. Зв'язування цього комплексу (ППАР- $\gamma$ ; SRC1; CBP/p300; RXR) з елементами специфічної ППАР відповіді (PPRE) призводить до транскрипції багатьох генів [14].

ППАР- $\gamma$  має високу експресію в жировій тканині, відіграє провідну роль в диференціюванні адипоцитів, є важливим регулятором транскрипції генів що беруть участь в метаболізмі глюкози та жирів. Чисельні популяції лейкоцитів – моноцити/макрофаги, лімфоцити та дендритні клітини експресують ППАР- $\gamma$ , що передбачає роль цих рецепторів в регуляції імунної відповіді. Невисокі рівні ППАР- $\gamma$  присутні в макрофагах кіст-

кового мозку та моноцитах що циркулюють в крові. Наявність, в макрофагах, що ізольовані із запальної перитонеальної рідини, ППАР- $\gamma$  експресовані у великих кількостях, це свідчить про те, що запальні фактори стимулюють експресію ППАР- $\gamma$ .

Сьогодні відомі чисельні синтетичні та природні ліганди ППАР- $\gamma$ ; серед синтетичних – тіазолідіндіони (розіглітазон, піоглітазон, троглітазон, ціглітазон), нестероїдні протизапальні засоби (індометацин, ібупрофен); серед природних – поліненасичені жирні кислоти (лінолева, дігомо- $\gamma$ -лінолева, арахідонова), ейкозаноїди (PGD, 15-d-PGJ<sub>2</sub>, 15-HETE, 9/13-HODE) [15].

Важливим є те, що активація ППАР- $\gamma$  при зв'язуванні з лігандами в моноцитах призводить до пригнічення продукції прозапальних цитокінів – TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 та оксиду азота матриксних металопротеїназ [16].

Супресивна дія ППАР- $\gamma$  є комплексною та частково опосередкована антагонізмом із іншими транскрипційними факторами NF- $\kappa$ B, активаторним білком та Stat-1. Наприклад, ліганд-опосередкована активація ППАР- $\gamma$  інгібує сигнальну трансдукцію кількома шляхами: 1) споживання коактиваторних молекул необхідних для активації NF- $\kappa$ B; 2) пряме зв'язування та вилучення з ядра субодиниць NF- $\kappa$ B (Rel A/p65); 3) регуляція експресії/фосфорилування  $\kappa$ B-інгібітора; 4) інгібування киназ необхідних для активації мітоген-активованих протеїназ (МАРК) [17].

Дослідження ППАР- $\gamma$  були обмежені кількома об'єктивними ускладненнями. Миші генетично дефектні за ППАР- $\gamma$ , гинули внутрішньо, але гетерозиготи виживали і демонстрували знижену активність ППАР- $\gamma$ . Не дивлячись на чисельність існуючих агоністів ППАР- $\gamma$  всі вони діють як за ППАР- $\gamma$  залежними, так і ППАР- $\gamma$  незалежними механізмами. І, насам кінце, припускаємо, ендогенний ліганд ППАР- $\gamma$  лишається нез'ясованим. Не дивлячись на ці труднощі досліджень, дані доводять роль ППАР- $\gamma$  як важливої протизапальної молекули в живих організмах.

ППАР- $\gamma$  беруть важливу участь в регуляції функцій альвеолярних макрофагів, які активно експресують ППАР- $\gamma$  та сам білок (переважно ізотоп ППАР- $\gamma$ 2). Важливим є факт, що експресія ППАР- $\gamma$  підсилюється під дією протизапального IL-4. Тіазолідіндіони блокують продукцію ЛПС-індукованими макрофагами TNF- $\alpha$ , IL-12, індукційної NOS та інгібують дихальний вибух. За цих умов підсилюється експресія CD36 – скавенджерного рецептора, що забезпечує видалення апоптичних нейтрофілів з дихальних шляхів [18].

Агоністи ППАР- $\gamma$  здатні прямо пригнічувати міграцію моноцитів, еозинофілів та нейтрофілів у відповідь до дії ендогенних хемоатрактантів. В присутності ППАР- $\gamma$  нейтрофіли зменшують продукцію IL-12, IL-8, TNF- $\alpha$  у відповідь до дії ЛПС. Ці ефекти на стан нейтрофілів не пояснюються цитотоксичною або проапоптичною дією.

Інші клітини дихальних шляхів (структурні легеневі клітини) також активно регулюються за допомогою ППАР- $\gamma$ . Альвеолярні епітеліальні клітини експресують ППАР- $\gamma$ , ще в більшій мірі ППАР- $\gamma$  експресують клітини ліній A549, MLE-15. Стимуляція цих клітин 15d-PGJ<sub>2</sub> або тіазолідіндіонами призводить до пригнічення транскрипційної активності NF- $\kappa$ B, зниження продукції цитокінів та хемокінів [19]. При цьому спостерігали пригнічення проліферації та зупинку росту в

G<sub>0</sub>G<sub>1</sub> фазі клітинного циклу, в зв'язку із значною інгібіцією регуляторів клітинного циклу цикліну E та цикліну D. Все це відбувалось без вірогідних ознак посилення апоптозу.

Важливим структурним компонентом є легеневі фібробласти, які присутні в інтерстиціумі та відповідають на пошкодження фібропроліферацією. Ознаками такої фібропроліферації є накопичення стромальних клітин, включаючи фібробласти, та диференціювання фібробластів у міофібробласти. Існують малочисельні відомості, що агоністи ППАР- $\gamma$  (15d-PGJ<sub>2</sub> та тіазолідіндіони) пригнічують  $\alpha$ -актин гладеньких м'язів, синтез колагену I типу, інгібують проліферацію викликану TGF- $\beta$  та експресію цикліна D. Крім того, агоністи ППАР- $\gamma$  блокують диференціювання фібробластів у міофібробласти. Разом ці дані свідчать, що ППАР- $\gamma$  є негативним регулятором проліферації фібробластів і їх диференціювання [20].

Показана важлива роль ППАР- $\gamma$  у пацієнтів із гострим ураженням легень (ГУЛ). Альвеолярні макрофаги при ГУЛ експресують високий рівень ППАР- $\gamma$ . Мезенхімальні клітини, отримані із БАЛ таких пацієнтів, під дією троглітазону зменшували рівень проліферації. Підвищені рівні ППАР- $\gamma$  також були знайдені в нейтрофілах та моноцитах периферійної крові пацієнтів з сепсисом та ГУЛ (або без нього), що передбачає участь ППАР- $\gamma$  в феномені дезактивації лейкоцитів при сепсисі [21].

Нещодавно доведено що ППАР- $\gamma$  може являтися ключовим регулятором алергічного запалення дихальних шляхів [22, 23, 24]. За експериментальної астми аерозольне введення ціглітазону знижувало антиген-індуковану гіперреактивність бронхів, інтенсивність запалення, кількість еозинофілів БАЛ, продукцію Tx2 цитокінів та рівень специфічного IgE. Інкубація *in vitro* з агоністами ППАР- $\gamma$  зменшувала хемотаксис та анти-тіло-залежну клітинну цитотоксичність еозинофілів. Підсилена експресія ППАР- $\gamma$  виявлена в дихальному епітелії, підслизовому шарі бронхів та гладеньких м'язів в біоптатах пацієнтів із астмою. Ці дані підкреслюють, що ППАР- $\gamma$  можуть брати участь в процесах ремоделювання дихальних шляхів у пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму.

Нещодавно було продемонстровано, що ППАР- $\gamma$  регулює фосфатиділ-інозитол-3-кіназний сигнальний каскад шляхом модулювання експресії фосфатазного та бензинового гомолога витраченого на 10 хромосомі (PTEN) [25]. Підвищення експресії PTEN гальмує розвиток астми [26]. Отримані нові дані, що активація ППАР- $\gamma$  їх агоністами призводить до підсилення експресії як ППАР- $\gamma$ , так і PTEN, що призводить до гальмування еозинофільного запалення на моделі OVA-індукованої астми у мишей. Одночасно спостерігали зниження продукції ECR, IL-4, IL-5, IL-13 [27]. Численні медіатори запалення викликають хемотаксис та активацію еозинофілів за допомогою фосфатиділінозитол-3 кинази. PTEN функціонує як ліпідна фосфатаза, котра регулює важливий сигнальний шлях опосередкований PIP3. PTEN також регулює виживання клітин через PIK3/Akt шлях. PTEN протидіє впливу PIK3 шляхом фосфорилування сигнального ліпиду PIP3. Під час алерген-індукованої астми підсилена активність PIK3 на тлі зниженої активності PTEN. Як було відомо раніше, агоністи ППАР- $\gamma$  знижують експресію NF- $\kappa$ B. В цьому зв'язку дуже важливим є спо-



стереження, що активація Akt (серін-треонінова протеїнкіназа) підсилює деградацію  $\kappa B$  (інгібіторий  $\kappa B$ ) та кооперується з іншими факторами для індукції NF- $\kappa B$ -опосередкованої активації [28]. Активація PTEN призводить до пригнічення активності Akt. Таким чином, ППАР- $\gamma$  агоністи інгібують NF- $\kappa B$  сигнальний шлях завдяки зниженню зв'язуючої активності NF- $\kappa B$  з промоторними регіонами багатьох генів.

Важливість функціонування ППАР- $\gamma$  для нейтрофілів, еозинофілів та лімфоцитів не викликає сумнівів. Але чільне місце в переліку мішеней ППАР- $\gamma$  посідають і дендритні клітини. Деривати жирних кислот відіграють важливу роль в міграції дендритних клітин (ДК). LTC<sub>4</sub> та PGE<sub>2</sub> підсилюють хемокін-активовану міграцію ДК. Навпаки, PGD<sub>2</sub> шляхом активації D протанойдного рецептора 1 (DP1) попереджує міграцію ДК з шкіри та легень до дренуючих лімфатичних вузлів [29]. Відомо, що PGD<sub>2</sub> метаболізується до 15d-PGJ<sub>2</sub>, який є агоністом ППАР- $\gamma$ . ППАР- $\gamma$  експресується в тому числі і ДК [30]. ППАР- $\gamma$  також здатний пригнічувати міграцію епідермальних клітин Лангергансу, активовану TNF- $\alpha$ , та спонтанну міграцію легневих ДК.

Були отримані результати про вплив ППАР- $\gamma$  агоністів на дозрівання ДК людини шляхом зменшення експресії деяких коstimуляторних молекул [31]. Активація ППАР- $\gamma$  селективним агоністом пригнічувала міграцію інтратрахеально введених ДК кісткового мозку з легень до лімфовузлів середостіння, ймовірно, шляхом зниження експресії CCK7 рецептора необхідного для міграції у дренуючі лімфовузли. Це доводить важливість додаткового супресорного ефекту ППАР- $\gamma$  на ДК під час розвитку сенсibiliзації до інгаляційних антигенів [32].

Важливі результати щодо специфічності протизапальної дії ППАР- $\gamma$  були отримані при використанні синтетичних селективних лігандів ППАР- $\gamma$ . Доведено, що ППАР- $\alpha$  та  $\gamma$ , але не ППАР- $\delta$ , агоністи призводять до селективного пригнічення алерген-індукованого приплива еозинофілів та лімфоцитів на моделі ОВА-індукованої астми у мишей. Натомість, жоден з антагоністів не впливав на інфільтрацію дихальних шляхів нейтрофілами [33].

Надзвичайно важливе дослідження виконано групою французьких вчених [34]. Було продемонстровано, що експресія ППАР- $\gamma$  бере участь в активації, диференціюванні, проліферації та/або апоптозі клітин. Експресія ППАР- $\gamma$  зменшена в підслизовій оболонці бронхів, епітелії дихальних шляхів та гладеньких м'язах хворих на бронхіальну астму, які не використовували стероїдів. Ці зміни експресії були пов'язані із підсиленою проліферацією та апоптозом епітеліальних та субмукозальних клітин та ознаками ремоделювання дихальних шляхів – потовщенням базальної мембрани та відкладенням колагену. Інтенсивність експресії ППАР- $\gamma$  в епітелії, субмукозі та гладеньких м'язах негативно корелювала із FEV<sub>1</sub>. Інгаляції кортикостероїдів та/або введення пероральних стероїдів знижувало експресію ППАР- $\gamma$ . Таким чином, були отримані дані, що підвищена експресія ППАР- $\gamma$  є індикатором запалення дихальних шляхів та їх ремоделювання при астмі – відкладення позаклітинного матриксу та проліферація субмукозальних клітин.

Таким чином, роль ППАР- $\gamma$  в патогенезі алергічних захворювань легень продовжує досліджуватися. Існуючі дані демонструють участь ППАР- $\gamma$  в патогенезі

алергічних захворювань легень, в ремоделюванні дихальних шляхів. Разом з тим, ППАР- $\gamma$  виступають привабливою мішенню терапевтичного впливу.

### Література

1. Activation of by peroxisome proliferators-activated receptor  $\gamma$  in dendritic cells inhibits the development of eosinophilic airway inflammation in a mouse model of asthma / H. Hammad, H.J. de Heer, T. Soullie et al. // *Am. J. Pathol.*-2004.-Vol.164, №1.-P. 263-271.
2. Antiinflammatory roles of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in human alveolar macrophages / K. Asada, S. Sasaki, I. Suda et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*-2004.-Vol.169.-P.195-200.
3. Attenuation of colon inflammation through activators of retinoid X receptor (RXR) / peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) heterodimer. A base for new therapeutic strategies / P. Desreumaux, L. Dubuquoy, S. Nutten et al. // *J. Exp. Med.*-2001.-Vol.193.-P.827-838.
4. Bishop-Baily D. Peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system // *Br. J. Pharmacol.*-2000.-Vol.129.-P.823-834.
5. Dayes R.A., Jones D.S. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity // *Nat. Revs / Immunol.*-2002.-Vol.2.-P.748-759.
6. Dendritic cell immunogenicity is regulated by peroxisome proliferators-activated receptor gamma / A. Nencioni, F. Grunebach, A. Zobywalski et al. // *J. Immunol.*-2002.-Vol.169.-P.1228-1235.
7. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism // *Endocr. Rev.*-1999.-Vol.20.-P.649-688.
8. Dobrowicz D., Capron M. Eosinophils, allergy and parasites // *Curr. Opin. Immun.*.-2001.-Vol.13.-P.716-720.
9. Induction of 1kBa expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferators-activated receptor- $\alpha$  activators / P. Delerive, P. Gervois, J.C. Fruchart, B. Staels // *J. Biol. Chem.*-2000.-Vol.275.-P.36703-36707.
10. Induction of NF- $\kappa B$  by the Akt/PKB kinase / L.P. Kane, V.S. Shapiro, D. Stokoe, A. Weiss // *Curr. Biol.*-1999.-Vol.9.-P.601-604.
11. Involvement of PTEN in airway hyperresponsiveness and inflammation in bronchial asthma / Y. G. Kwak, C.H. Song, H.K. Yi et al. // *J. Clin Invest.*-2003.-Vol.-111.-P.1083-1092.
12. Maddox L., Schwartz D. A. The pathophysiology of asthma // *Annu. Rev. Med.*-2002.-Vol.53.-P.477-498.
13. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR gamma / L. Nagy, P. Tontonoz, I.G. Alvarez et al. // *Cell.* 1998.-Vol.93.-P.229-240.
14. Oxidized low density lipoprotein inhibits interleukin-12 production in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages via direct interactions between peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  and nuclear factor  $\kappa B$  / S.L. Chung, B.K. Kond, S.H. Kim et al. // *J. Biol. Chem.*-2000.-Vol.275.-P.32681-32687.
15. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators affect the maturation of human monocyte-derived dendritic cells / P. Gosset, A.S. Charbonnier, P. Delerive et al. // *Eur. J. Immunol.*-2001.-Vol.31.-P.2857-2865.
16. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma haploinsufficiency enhances B cell proliferative responses and exacerbates experimentally induced arthritis / K. Setoguchi, Y. Misaki, Y. Terauchi et al. // *J. Clin. Invest.*-2001.-Vol.108.-P.1667-1675.
17. Peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$  and  $\gamma$  down-regulate allergic inflammation and eosinophil activation / G. Woerly, K. Honda, M. Loyens et al. // *J. Exp. Med.*-2003.-Vol.198, №3.-P.411-421.
18. PPAR -  $\alpha$  and - $\gamma$ , but not - $\delta$  agonists inhibit airway inflammation in a murine model of asthma: in vitro evidence for an NF- $\kappa B$ -independent effect / A. Triffilleff, A. Bench, M. Hanley et al. // *Brit J Pharmacol.*-2003/-139.-163-171.
19. PPAR gamma agonists inhibit TGF-beta induced pulmonary myofibroblast differentiation and collagen production: implications for therapy of lung fibrosis / H.A. Burgess, L.E.

- Daugherty, T.H. Thatcher et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.-2005.-Vol.288.-P.1146-1153.
20. PPAR-gamma modulates allergic inflammation through up-regulation of PTEN / K.S. Lee, S.J. Park, P. H. Hwang et al. // FASEB J.-2005.-№5.-P.870-879.
  21. PPAR- $\alpha$  and  $\gamma$  but not  $\delta$  agonists inhibit airwayinflammation in a murine model of asthma: in vitro evidence for an NF- $\kappa$ B-independent effect / A. Foitilief, A. Bench, M. Hanley et al. // Br. J. Pharmacol.-2003.-Vol.139.-P.163-171.
  22. PPAR- $\gamma$  activation inhibits angiogenesis by blocking ELR+CXC chemokine production in non small cell lung cancer / V.G. Keshamouni, D.A. Arenberg, R.C. Reddy et al. // Neoplasia.-2005.-Vol.7.-P.294-301.
  23. Prostaglandin D<sub>2</sub> inhibits airway dendritic cell migration and functuin in steady state conditions by selective activation of the D prostanoid receptor 1 / H. Hammad, H.J. de Heer, T. Soullie et al. // J. Immunol.-2003.-Vol.171.-P.3936-3940.
  24. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  expression in human asthmatic airways / L. Benayon, S. Letuve, A. Druilhe et al. // Am. J. Respir Crit Care Med. – 2001. – v.164. – p.1487-1494.
  25. Standiford T., Keshamouni V.G., Reddy R.C. Peroxisome proliferator-activated receptors- $\gamma$  as a regulator of lung inflammation and repair // Proc. Am. Thorac. Soc.-2005.-Vol.2.-P.226-231.
  26. The nuclear receptor PPAR gamma and immunoregulation: PPAR gamma mediates inhibition of helper T cell responses / R.B.Clark, D. Bishop-Bailey, T. Estrada-Hernandez et al. // J. Immunol.-2000.-Vol.164.-P.1364-1371.
  27. The role of PPAR gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake / K.J. Moore, E.D. Rosen, M.L. Fitzgerald et al. // Nat. Med.-2001.-Vol.7.-P.41-47.
  28. Tumor Suppressor and anti-inflammatory actions of PPAR- $\gamma$  agonists are mediated via upregulation of PTEN / L. Patel, I. Pass, P. Coxon et al. // Curr. Biol.-2001.-Vol.11.-P.764-768.
  29. Wills-Karp M. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness // Annu. Rev. Immunol.-1999.-Vol.17.-P.255-281.
  30. 15-deoxy prostaglandin J<sub>2</sub> / T. Shibata, M. Kondo, T. Osawa et al. // J. Biol.Chem.-2002.-Vol.277.-P.10459-10466.
  31. 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J<sub>2</sub> is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma / B.M.Forman, P. Tontoz, I. Chen et al. // Cell.-1995.-Vol.83.-P.803-812.

### Summary

#### THE ROLE OF PPAR-GAMMA IN REGULATION OF ALLERGIC INFLAMMATION

I.P. Kaidashev

**Key words:** peroxisome proliferator-activated receptors, allergic inflammation.

The regulative role of peroxisome proliferator-activated receptors-gamma is well-proven in functioning of neutrophils, eosinophils and lymphocytes. Experimental and clinical investigations of peroxisome proliferator-activated receptors show importance of role of PPAR-gamma in development of allergic diseases of lung and remodulation of airway. In addition, PPAR-gamma can be a new therapeutic strategies.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service,

Ukrainian Medical Stomatological Academia

*Матеріал надійшов до редакції 21.05.07.*

© Кайдашев І.П., Беркало Л.В., Куценко Л.О., Боброва Н.О., Шликова О.А., Кайдашева Е.І., Микитюк М.В.  
УДК 615.36 : 616.379 – 008.64

## РОЛЬ ППАР-γ В ПАТОГЕНЕЗІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ, АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Кайдашев І.П., Беркало Л.В., Куценко Л.О., Боброва Н.О., Шликова О.А., Кайдашева Е.І., Микитюк М.В.**

Центральна науково-дослідна лабораторія Вищого державного навчального закладу України  
“Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

*Основными факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний является повышение артериального давления, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, табакокурение. Последствием действия этих факторов является сочетание патологий, обозначенных термином “метаболический синдром” (МС). Приоритетным направлением исследования инсулиновой недостаточности, атеросклеротических патологий является поиск новых комплексных противо-диабетических и антисклеротических методов лечения. Участие пероксисом пролифератор-активирующих рецепторов–гамма (PPAR-γ) в патогенезе нарушений углеводного и липидного обмена предполагает исследование применения препаратов данных групп для лечения метаболического синдрома.*

**Ключевые слова:** ППАР-γ, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, атеросклероз, липидный обмен, углеводный обмен

Цукровий діабет 2 типу – захворювання, що характеризується порушенням секреції інсуліну і зниженням чутливості периферійних тканин до інсуліну (інсуліно-резистентність). Із загального числа хворих на цукровий діабет більшість пацієнтів хворіють цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2) (до 80%). В основі його розвитку лежить генетичний чинник, гіподінамія, особливості харчування, зокрема, збільшено в раціоні простих вуглеводів та тваринних жирів, а також стрес. Важливе значення в етіології ЦД 2 надається генетичному чиннику.

Порушенню секреції інсуліну та розвитку інсуліно-резистентності також сприяє надлишкове харчування та ожиріння [7]. Останім часом клініко-епідеміологічні дослідження виявили доволі частий патологічний стан, коли має місце цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія ожиріння, дисліпопротеїнемія. Таке сполучення клініко-лабораторних порушень одержало назву “синдром Х” або “метаболічний синдром” [8]. Особливі труднощі виникають у хворих з супутньою патологією. У генезі метаболічного синдрому (МС) велику вагу мають генетичні дефекти [9].

Останнім часом значну увагу лікарі приділяють діагностиці та лікуванню метаболічного синдрому. Він складається з різних взаємопов'язаних факторів ризику метаболічного походження, що можуть безпосередньо прискорювати розвиток атеросклеротичного ураження серцево-судинної системи. Таке „сузір'я” факторів ризику міцно пов'язано з ЦД 2 або ризиком його виникнення.

До метаболічних факторів ризику належать: атерогенна дисліпідемія (підвищені рівні тригліцеридів, аполіпопротеїну В, холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, низький рівень ліпопротеїдів високої щільності, підвищений артеріальний тиск, підвищений рівень глюкози крові, тромботичний та запальний статус.). На сьогодні актуальною є проблема етіології метаболічного синдрому: нез'ясованим залишається питання – чи виникнення цієї патології зумовлене однією певною причиною, чи її розвиток може бути прискорений внаслідок дії різних факторів.

Найважливішими факторами ризику розвитку МС є ожиріння за абдомінальним типом та інсулінорезистентність. Інші стани, поєднані з синдромом, включають

малорухливий спосіб життя, старіння, гормональний дисбаланс, генетичну та етнічну схильність [10].

В останні роки встановлена суттєва роль у розвитку МС ядерних транскрипційних факторів – пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів (ППАР) [11]. Наявність деяких мутантних генів ППАР супроводжується розвитком тяжкої інсулінорезистентності (ІР) з ліподистрофією та артеріальною гіпертензією (АГ) [12].

Пероксисом проліфератор-активуючі рецептори (ППАР) – ядерні транскрипційні чинники, компактні білкові молекули, що мають в своєму складі біля 500 амінокислотних залишків, які відносяться до сімейства ядерних гормональних рецепторів, відкриті нещодавно, а їх важлива роль у фізіології і патології – результат досліджень останніх 5-10 років [13].

Назву ППАР одержали внаслідок дослідження: ППАР-α – в 1998 р. в процесі вивчення механізму проліферації пероксисом у гризунів. У людей вони ніякого відношення до проліферації пероксисом не мають [14]. Інші два типи ППАР-β/δ і γ зовсім не відносяться до проліферації пероксисом ні у тварин, ні у людей [15].

Кожен із ППАР керує активністю визначеного ансамблю генів, що контролюють процеси внутрішньоклітинного обміну, росту, диференціювання та апоптозу клітин, а також ряду патологічних процесів.

ППАР-α – широко представлені в печінці, серці, скелетних м'язах, проксимальних канальцях кори нирок, бурій жировій тканині, ендотелію судин.

Лігандами ППАР-α є ненасичені жирні кислоти з довгим ланцюгом: ліноленова, лінолева і архідонова (більш ніж у інших типів ППАР), в концентраціях близьких до фізіологічних та медіатори запалення: лейкотриєн В<sub>4</sub> і 8(S) гідроксисейкозотетраєнова кислота, а також насичені жирні кислоти (в меншій мірі), нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) та фібрати. Можливості останніх викликати активну проліферацію пероксисом у гризунів є причиною відкриття ППАР-α.

ППАР-γ найбільш поширені в білій і бурій жирових тканинах, макрофагах, ендотелії судин, товстому кишечнику і селезінці, знайдені також в скелетних та серцевих м'язах, печінці, сечовому міхурі [15].

До натуральних лігандів ППАР-γ відносяться нативні та окислені, ненасичені жирні кислоти такі, як олеїнова, лінолева, ейкозопентаєнова і арахідонова, простаг-



ландіни G2 і 15d-PGJ2 – найбільше потужні природні ліганди. ППАР-γ активуються широким спектром метаболітів і синтетичних активаторів з різною структурою і в більшій концентрації (2–5 мкмоль/л) [15].

Після початку застосування тіазолідіндіонів (ТЗД), як ефективних засобів лікування інсулінорезистентних форм ЦД 2 стало зрозуміло, що препарати цієї групи є специфічними, потужними активаторами ППАР-γ, що вперше показало зв'язок ППАР-γ з проблемами інсулінорезистентності і гомеостазу глюкози.

В 1988 році була висунута гіпотеза про існування метаболічного синдрому [16] – комбінації інсулінорезистентності з факторами ризику атеросклерозу. На теперішній час не має сумніву в тому, що серед населення розвинутих країн існує епідемія цієї патології, основними маркерами якої є інсулінорезистентність (від гіперісулінемії до ЦД 2), дисліпідемія (збільшення рівня ТГ та зниження холестерину, α-холестерину, ЛПВГ), артеріальна гіпертонія, ожиріння, гіперкоагуляція (збільшення активності інгібітора плазміногена 1), гіперурикемія, мікроальбумінурія та поява маркерів неспецифічного запалення (фібриногену і С-реактивного протеїну).

При дослідженні перелічених показників у хворих на ЦД 2, які протягом тривалого часу отримували ТЗД, з'ясувалось, що вони позитивно впливали не тільки на рівень глікемії і відновлювали чутливість тканин до інсуліну, але одночасно позитивно впливали на інші прояви метаболічного синдрому.

Було показано, що у хворих знижувався рівень ТГ (ліпопротеїдів дуже низької густини), збільшувався ЛПВГ. При тому що рівень ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) незначно збільшувався.

Знижувався артеріальний тиск, рівень інгібітора плазміногена-1, мікроальбумінурія, маркери запалення. При цьому маса жирової тканини у пацієнтів незначно збільшувалась, але результати магніторезонансного дослідження вказували на перерозподіл жирової тканини: підшкірний метаболічно неактивний жир збільшується за рахунок внутрішньоабдомінального, який продукує численні гуморальні чинники. Це відповідало викладеним вище експериментальним даним і свідчило про важливу роль ППАР-γ в розвитку метаболічного синдрому [17]. Стан жирової тканини відіграє центральну роль в розвитку інсулінорезистентності і метаболічного синдрому.

Атеросклероз – найбільш поширене хронічне захворювання артерій еластичного (аорта, її розгалуження) та м'язово-еластичного (артерії серця, головного мозку) типу з формуванням поодиноких острівців ліпідних, головним чином холестеринових, відкладень – атероматозних бляшок – у внутрішній оболонці артерій. Наступне розростання в ній сполучної тканини (склероз) та кальциноз стінки судини призводять до повільної прогресуючої деформації та звуженню її просвіту, тим самим викликаючи наростаючу недостатність кровопостачання органу. Крім того, можлива гостра закупорка (окклюзія) просвіту артерії тромбом або вмістом атероматозної бляшки, яка розпалася, що веде до утворення острівця некрозу (інфаркт) або гангрені в органі (частині тіла), що кровопостачається данною артерією. Атеросклероз зустрічається частіше у чоловіків віком 50–60 років, у жінок старіше 60 років, але останнім часом і у осіб більш молодшого віку (30–40 років). Відмічається сімейна схильність до атеросклерозу. Крім того, причиною розвитку атеросклерозу може бути: артеріальна гіпертонія, ожиріння, куріння, цук-

ровий діабет, підвищення рівня ліпідів в крові (порушення обміну жирів та жирних кислот), малорухливий спосіб життя, стресові ситуації.

Патогенез цього захворювання складний та повністю не розшифрований. Атеросклероз може вражати різні артерії. При ураженні артерій серця (атеросклероз коронарних артерій) виникає ішемічна хвороба серця (ІХС), стенокардія, інфаркт міокарда, серцева недостатність. При ураженні судин мозку – мозковий інсульт, деменція, судинний паркінсонізм. Ураження судин нижніх кінцівок супроводжується болями в ногах, трофічними порушеннями, гангреною.

Враховуючи той факт, що атеросклероз можливо лише призупинити, дуже важливо звернути увагу на профілактику та своєчасне лікування захворювання [18].

Літературні дані свідчать про часті випадки захворювань серед населення атеросклерозом та супутнім цукровим діабетом [19]. Так, поширеність ішемічної хвороби серця у хворих цукровим діабетом в віці до 45 років в 2–4 рази перевищує таку в загальній популяції, біля 50% пацієнтів вмирають протягом 5 років після першого серцевого нападу. Тому, стає зрозумілою актуальність профілактики та лікування атеросклерозу у такої категорії хворих.

Провідним фактором розвитку атеросклерозу признана гіперхолестеринемія. Навіть у випадку відсутності атеросклеротичних пошкоджень коронарних артерій гіперліпідемія може призводити до появи важких ішемічних болей. В умовах високої концентрації ліпопротеїдів кровоток змінює фізіологічний ламінарний характер, стає преривистим – турбулентним. Чим вищий рівень гіперліпопротеїдемії, тим важчі зміни мікроциркуляції. В цих умовах відмічається підвищення вмісту холестерину в мембранах еритроцитів, збільшується їх розмір та погіршується деформованість, зростає агрегація. Такі процеси ускладнюють проходження крові через вузькі місця судинного русла, викликають мікротромби, порушують насиченість кардіоміоцитів киснем. В деяких дослідженнях показано, що на ендотелії коронарних артерій та на поверхні еритроцитарних мембран утворюється своєрідна "ліпідна плівка", яка ускладнює процес газообміну [20]. З появою статинів на фармацевтичному ринку стало більш можливим підвищення ефективності лікування повторних серцево-судинних ускладнень, успішності профілактичних засобів у хворих ішемічною хворобою серця без виражених клінічних ознак та з високим ризиком ускладнень з боку серцево-судинної системи.

Основним механізмом дії статинів є пригнічення активності ферменту гідроксиметил-глутарил-коензим-А-редуктази, що впливає на зменшення утворення холестерину. За принципом зворотного зв'язку у відповідь на зниження холестерину підвищується утворення рецепторів до ліпопротеїдів низької щільності, які захоплюють ліпопротеїди низької, помірної та дуже низької щільності. Дещо знижується вміст тригліцеридів і підвищується рівень холестерину в ліпопротеїдах високої щільності, що запобігає атеросклеротичному ураженню судин [21]. Одночасно зміна активності ГМГ-КоА редуктази впливає на синтез інших біологічно-активних речовин, що мають спільний з холестерином субстрат для синтезу. Існують припущення, що більшість ефектів статинів є плейотропними (вплив на запалення, функцію ендотелію та ін.) і пов'язані з дією саме на ці речовини, а не на синтез холестерину (відповідно „неліпідні“ ефекти) [22]. Таким чином, поруч з зменшенням

концентрації холестерину в плазмі крові хворих з гіперліпідемічним синдромом, статини попереджують утворення, збільшення атеросклеротичної бляшки та мають тромболітичні властивості [23, 24]. Однак відсутні дані можливості клінічного застосування плейотропних властивостей статинів без зниження рівня холестерину в крові. Виявлені „неліпідні“ ефекти препаратів даної групи спонукали до клінічних вивчень статинів при нормальних показниках холестерину в крові та його атерогенних фракцій.

Є дані про вплив статинів на міоцити, ендотеліальні клітини, макрофаги [25, 26]. А саме, препарати даної групи здатні попереджувати міграцію та проліферацію цих клітин, пригнічувати експресію внутрішньоклітинної адгезивної молекули-1 на поверхні ендотеліальних клітин, індукованих ліпополісахаридом [27]. Статини також здатні підвищувати фібринолітичні властивості міоцитів, ендотеліоцитів, макрофагів [28, 29, 30]. В досліджах на щурах була виявлена властивість статинів гальмувати проліферацію гладенько-м'язевих клітин атерогенезу в судинній стінці, оскільки такі зміни артерій являються початком захворювання [31].

Крім того, одним з ефектів статинів в боротьбі з атеросклерозом є пригнічення синтезу мевалонату або проміжних продуктів його синтезу [32]. В експериментах *in vitro* показано, що додавання до культурального середовища мевалонату та продуктів його синтезу відмінняло ефекти статинів на клітини крові [33, 34]. В ендотеліальних клітинах ефекти статинів обумовлені екзогенним ензимом С3, який пригнічує активність Rho [35]. Таким чином, статини знижують активність Ras та Rho, які залучені до передачі активаційних сигналів через MAP-кіназний шлях або через NF- $\kappa$ B, що має місце в протизапальній, антипроліферативній та тромболітичній дії цих препаратів.

Нещодавно проведені дослідження дії статинів для перорального застосування, свідчать про імуномодуючі властивості, які можуть бути застосовані при порушенні Т-клітинно-опосередкованої імунної відповіді, аутоімунних захворюваннях та патологіях, що супроводжуються запальним процесом [36, 37, 38].

За будовою статини поділяються на два класи. До першого класу відносяться препарати, до складу яких, крім структури подібної до ГМГ-КоА, входить декалінове кільце. Препарати другого класу мають в своєму складі фторфенільну та метилентильну групи [39].

На сьогоднішній день група статинів включає ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин та розувастатин. Всі ці засоби характеризуються різною гіполіпідемічною активністю. Однак недостатньо вивчена їх клінічна ефективність та відсутня однастайність думок щодо безпечності їх прийому. А саме, розувастатин – новий препарат і дослідження його дії на ризик розвитку ускладнень атеросклеротичних уражень судин не закінчені. Після того як виявлено, що прийом одного з інгібіторів ГМГ-КоА редуктази церивастатину пов'язаний з підвищенням (в порівнянні з іншими засобами цієї групи) ризиком виникнення деструкції м'язів – рабдоміолізу, підвищилась увага дослідників до проблеми безпечності статинів [40]. Тому перевагу слід віддавати препаратам з підтвердженістю безпечності, як за даними масштабних рандомізованих досліджень, так і за досвідом тривалого та широкого прийому в практичній медицині.

Добре вивчений в клінічних дослідженнях статин – аторвастатин, який є найбільшрозповсюдженим препаратом цієї групи. Аторвастатин має високу гіпохолесте-

ринемічну активність. Крім того, він суттєво знижує рівень тригліцеридів. За дією на холестерин ліпопротеїди низької щільності (ХСЛНЩ) аторвастатин має перевагу над іншими зареєстрованими препаратами цієї групи окрім розувастатину. Завдяки високій активності аторвастатину, під час проведеного клінічного вивчення препарату серед широкого спектру пацієнтів, було досягнуто суттєво нижчий рівень ХСЛНЩ, порівнюючи з тривалими дослідженнями інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази.

Використовуючи внутрішньосудинну ультразвукову діагностику отримані дані про вплив аторвастатину на перебіг атеросклерозу в коронарних судинах серця [41]. Порівнюючи гіполіпідні засоби, вперше відмічена відсутність прогресування атеросклеротичних змін судин після прийому аторвастатину. Виявлені зміни динаміки атеросклерозу вчені пов'язують не тільки зі зниженням рівня атерогенних ліпопротеїдів, а й зниженням рівня маркера запалення С-реактивного білка [41]. З'явилась інформація про те, що статини можуть активувати ППАР- $\gamma$ .

Тому, з моменту появи інформації про те, що дія статинів при атеросклеротичних ураженнях подовжує тривалість життя хворих, питання про вибір найбільш ефективного та безпечного препарату цієї групи є дуже актуальним.

Таким чином, однією з ключових проблем сучасної медицини є вивчення механізмів розвитку та розробка ефективних методів терапії метаболічного синдрому. Розвиток цього синдрому пов'язаний із провідними захворюваннями людини, які стають найчастішими причинами смерті хворих – артеріальна гіпертензія, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет.

Спільність патогенезу захворювань, пов'язаних з метаболічним синдромом, висуває завдання дослідження дії агоністів ППАР- $\gamma$  як за умов цукрового діабету, так і під час розвитку атеросклероза.

### Література

1. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*.-1988.-Vol.37.-P.1595-1607.
2. Этиология и патогенетические механизмы модельного атерогенеза / И.А. Григорова, Б.И. Григоров, В.Н. Погорелов и др. // Харьков.-1997.-254с.
3. Карпов О.И. Современная концепция медикаментозного лечения атеросклероза // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*.-№1.-2002.-60-644.
4. Затеищikov Д.А. Розувастатин: новые возможности борьбы с атеросклерозом // *Фарматека*.-2004.-№4.-С.12-18.
5. Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // *N. Engl. J. Med*.-2001.-Vol.344.-P.1959-1965.
6. Клебанова Е.М., Креминская В.М., Балаболкин М.И. Розиглитазон и другие тиазолидиндионы в лечении сахарного диабета типа 2 // *Фарматека*.-2005.-№3.-С.14-18.
7. Є.В. Глоба. Сучасні уявлення про гормони жирової тканини та інші біоактивні речовини як чинники розвитку підвищеної маси тіла і цукрового діабету 2 типу// *Ендокринологія*. – 2004. – Т.9, № 1. – С. 78-88.
8. Маньковский Б.Н. Современные принципы терапии лиц с метаболическим синдромом. Укр. Науч.-практич. Центр эндокрин. хир. и транспл. органов и тканей МЗ Украины. –2005. № 5.
9. Резанов А.С., А.А. Аракелянц, А.П. Юренев Патогенез артеріальної гіпертонії в рамках метаболічного синдрому // *Кардіологія*. – 2000. - 40 (3). – С. 64-68.
10. Мітченко О.І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому // *Нова медицина*.-2004.-№4.-С.20-24.,

11. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2003. - №3. - С.32-38.
12. Desvergne B, Wahli W 1999 Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 20:649–688.
13. Agostini M, Gurnell M, et al. Tyrosine agonists reverse the molecular defects associated with dominant negative mutations in human peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  // *Endocrinology*.-2004.-v.145.- P. 1527–1538.
14. Desvergne B, Wahli W 1999 Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 20:649–688.
15. Кайдашев И.П., Расин М.С., Савченко Л.Г. Полиморфизм рецептора ангиотензина II первого типа у больных эссенциальной гипертензией в украинской популяции // *Цитология и генетика*.-2005.-№ 5.- С. 51-55.
16. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 20:649–688
17. М.С.Расин, И.П. Кайдашев, А.М. Расин. Полиморфизм пероксисом пролифератор-активирующих рецепторов: новый аспект патогенеза атеросклероза, эссенциальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа // *Український терапевтичний журнал*. – 2004. - № 4. – С. 57-62.
18. Мычкова В.Б., Горностаев В.В., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа // *Кардиология*.-2002.-№4.- С. 73-77.
19. Карпов О.И. Современная концепция медикаментозного лечения атеросклероза // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. - 2002. - №1. - С. 60-64.
20. Смирнов А.А. Сравнительный анализ клинической эффективности современных статинов // *Лечащий врач*. - 1999. - №9. - С. 27-29]
21. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветяк, Е.В. Акатова и др. // *Российский кардиологический журнал*. - 2005. - №4. - С.94-97.
22. Schaefer J. Metabolic basis of high density lipoproteins and apolipoprotein A-I increase by HMG-CoA reductase inhibition in healthy subjects and a patient with coronary artery disease // *Atherosclerosis*.-1999.-Vol.144.-P.177-184.
23. Vega G.L., Grundy S.M. Hypoalphalipoproteinemia (low high density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease // *Curr. Opin. Lipidol*.-1996.-Vol.7.-P.209-216.
24. Bellosa S. Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis and diabetes // *Diabetes Care*.-2000.-Vol.3.-P.B72-B78.
25. Davignon J., Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins // *Curr. Opin. Lipidol*.-1999.-Vol.10.-P.543-559.
26. Bellosa S. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors // *Atherosclerosis*.-1998.-Vol.137.-P.S101-S109.
27. Bellosa S. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*.-1998.-Vol.18.-P.1671-1678.
28. Takeuchi S. Cerivastatin suppresses lipopolysaccharide-induced ICAM-1 expression through inhibition of Rho GTPase in BAEC // *Biochem. Biophys. Res. Commun*.-2000.-Vol.269.-P.:97-10228.
29. Essig M. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins // *Circ. Res*.-1998.-Vol.83.-P.683-690.
30. Colli S. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*.-1997.-Vol.17.-P.265-27223.
31. Maron D.J., Fazio S., Linton M.F. Current perspectives on statins // *Circulation*.-2000.-Vol.101.-P.207-213.
32. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе / Е.В. Шляхто, О.А. Беркович, О.Д. Беляева и др. // *Международный медицинский журнал*. - 2002. - №3. - С.9-14.
33. Colli S. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*.-1997.-Vol.17.- P.265-272.
34. Takeuchi S. Cerivastatin suppresses lipopolysaccharide-induced ICAM-1 expression through inhibition of Rho GTPase in BAEC // *Biochem. Biophys. Res. Commun*.-2000. - Vol.269. - P. 97-102.
35. Bourcier T., Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*.-2000.-V.20. - P.556-562.
36. Bourcier T., Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. - 2000. -V.20. -P.556-562.
37. Kwak B., Mulhaupt F., Myit S. Statins as a newly recognized type of immunomodulator // *Nat. Med*.-2000.-Vol.6.-P.1399-1402.
38. Neuhaus O. Statins as immunomodulators: comparison with interferon-beta 1b in MS // *Neurology*.-2002.-Vol.59.-P.990-997.
39. Zamvil S.S., Steinman L. Cholesterol-lowering statins possess anti-inflammatory activity that might be useful for treatment of MS // *Neurology*.-2002.-Vol.59.-P.970-971.
40. Затеишиков Д.А. Аторвастатин против правастатина // *Фарматека*.-2004.-№8.-С. 8-12.
41. Грацианский Н.А. Уроки церивастатина и результаты исследования „Защита сердца“. Консилиум, 2002.-С.139-143.
42. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. REVERSAL Investigators. Effect intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // *JAMA*.-2004.-Vol.291.-P.1071-1080.

### Summary

#### THE ROLE OF PPAR- $\gamma$ IN PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS, ATHEROSCLEROSIS AND METABOLIC SYNDROME

I.P. Kaidashev, L.V. Berkalo, L.A. Kutsenko, N.O. Bobrova, O.A. Shlykova, E.I. Kaidasheva, M.V. Mikityuk

**Key words:** PPAR- $\gamma$ , metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, atherosclerosis, lipid metabolism, carbohydrate metabolism.

The main risk factors for development of cardiovascular disease are hypertension, atherosclerosis, diabetes, obesity, and smoking. The result of this factors action is complication of pathologies named 'metabolic syndrome' (MS). The priority of the studying insulin resistance and atherosclerosis is the rescue for the new complexes antidiabetic and antiatherosclerotic therapeutic methods. The participation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) in the pathogenesis of dyslipidemia and dysglycemia is require for the studying of agents effects on the PPAR- $\gamma$  for metabolic syndrome therapy.

Central Research Laboratory, Ukra0069nian Medical

Stomatological Academy of Ministry public Health of Ukraine, Poltava

Матеріал надійшов до редакції 21.05.07.