

Проблеми екології та медицини

Том 14 №1-2 2010

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

Зміст

- С Т А Т Т І -

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН АКТИВНОСТІ АДИПОКІНІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Амбросова Т.М. 3

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОФИЛЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Жуков В.И., Перепадя С.В., Зайцева О.В., Моисеенко О.В., Перепадя О.В., Горбач Т.В. 8

ЗМІНИ У СЛИЗОВІЙ НА ВІДСТАНІ ВІД СФОРМОВАНОЇ ПУХЛИНИ ТА ПРОФІЛЬ БІЛКІВ P53 ТА KI-67 У КЛІТИННИХ ШАРАХ ЕПІТЕЛІУ СЛИЗОВОЇ У ХВОРИХ НА ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК ПОРОЖНИНИ РОТА

Кірсєва С.С., Юрченко Н.П., Іщенко В.В., Процик В.С., Сидоренко М.В. 12

ЗАЛЕЖНІСТЬ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ВІД ТИПІВ ЦИРКАДНИХ РИТМІВ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Кудря І. П. 17

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ У СТУДЕНТОВ

Лобунец О.А. 22

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ОБМЕНА МЕДИАТОРНЫХ АМИНОКИСЛОТ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Перепадя С.В., Жуков В.И., Зайцева О.В., Моисеенко А.С., Перепадя О.В. 25

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ, СВЯЗАННОГО С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ РЕФЛЕКТОРНЫМИ МЫШЕЧНО-ТОНИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ

Ярошевский А.А. 28

ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА АДСОРБЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЛАУКОНІТОЛІТУ СТОСОВНО ІОНІВ РТУТІ (II)

**Хоп'як Н.А., Омельчук С.Т., Маненко А.К., Матисік С.І., Хабровська Л.В.,
Ткаченко Г.М., Козуб Ю.Б., Федоришин Ю.І. 31**

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ВПЛИВ ПРИГНІЧЕННЯ ТА ІНДУКЦІЇ NO-СИНТАЗ НА БІОХІМІЧНИЙ СКЛАД КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ
НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ПРИ ВІДТВОРЕННІ ЇЇ ПЕРЕЛОМУ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРАТОМ
НАТРІЮ.

Должкова К.П., Костенко В.О. 35

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ЦЕЛЕБНЫЕ РАСТЕНИЯ ПОЛТАВЩИНЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Беденко Э.П., Веремей А.Г. 39

- С Т А Т Т І -

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Амбросова Т.М.

УДК 616.12 – 008.331.1 – 056.2 – 092:612.015.14

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН АКТИВНОСТІ АДИПОКІНІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА*Амбросова Т.М.*

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Нами было обследовано 96 пациентов (27 мужчин и 69 женщин) среднего возраста $59,17 \pm 1,35$ лет с артериальной гипертензией (АГ). Мы поделили пациентов на 2 группы: первую группу составили 12 пациентов с нормальной массой тела (средние показатели ИМТ - $23,89 \pm 0,36$ кг/м²), вторую группу - 84 пациента с повышенной массой тела (средние показатели ИМТ - $33,65 \pm 0,59$ кг/м²). В группе пациентов с АГ и повышенной массой тела установлены нарушения углеводного обмена, проявляющиеся в статистически достоверном повышении уровня инсулина, глюкозы, значения индекса НОМА-ИР. Изменения активности адипокинов в группе АГ и ИМТ > 25 кг/м² характеризовались валидным повышением активности фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и снижением уровня адипонектина. В группе пациентов с АГ и повышенной массой тела установлены: отрицательная достоверная корреляционная связь адипонектина с массой тела ($R = -0,23$, $p < 0,05$); положительная линейная связь ФНО- α с Hb_{1c} ($R = 0,44$, $p < 0,001$); положительные линейные связи ИАП-1 с показателями активности углеводного обмена: ИАП-1 – Hb_{1c} ($R = 0,24$, $p < 0,05$), ИАП-1 – глюкоза ($R = 0,26$, $p < 0,05$), ИАП-1 – индекс НОМА ($R = 0,23$, $p < 0,05$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, повышенная масса тела, ожирение, адипокины – адипонектин, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6, ингибитор активатора плазминогена-1.

За даними Державного науково-дослідного центру із проблем гігієни харчування в Україні ожирінням і надлишковою вагою страждають 35-36% чоловіків, 41% жінок і 15-16% дітей та підлітків. Пілотні дослідження, проведені в 2003 році, показали, що в Україні поширеність ожиріння серед осіб старше 45 років становить 52,0%, осіб з надлишковою масою тіла 33,0%, тоді як нормальна маса тіла відзначається лише у 15,0% населення [1].

Часто артеріальна гіпертензія (АГ) сполучається з ожирінням. За даними Krauss R.M. та Winston M. близько 75% випадків АГ асоціюються з ожирінням [17]. За результатами Фремінгемського дослідження сполучення АГ та ожиріння відзначається в 80 % чоловіків і 61 % жінок, а АГ у осіб з надлишковою масою тіла зустрічається в 2,9 рази частіше. При цьому підвищення маси тіла на 4,5 кг супроводжується збільшенням систолічного артеріального тиску в чоловіків на 4,4 мм рт. ст., а в жінок - на 4,2 мм рт. ст.; при збільшенні маси тіла на 5% протягом 4-х років ризик АГ підвищувався на 30 %. [13].

Згідно даних популяційних досліджень існує зв'язок між ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР) і АГ [7]. ІР і гіперінсулінемія більш виражені й більш тісно пов'язані з гіпертензією у хворих з ожирінням, у порівнянні з хворими без ожиріння, навіть у нормотензивних нащадків гіпертензивних батьків, які мають ожиріння за абдомінальним типом виявлена ІР, що може свідчити про генетичну схильність [11].

Для гіпертрофованих адипоцитів характерно більше споживання глюкози і її окислювання, при цьому збільшення швидкості гліколізу сприяє посиленню утворення α -гліцерофосфату. Поряд із цим великі жирові клітини відрізняються підвищеним ліпогенезом. Базальна швидкість синтезу жирних кислот із глюкози, яка пов'язана з активацією ліполітичних ферментів, зростає в кілька разів. Гіпертрофія адипоцитів супроводжується зниженням чутливості жирової тканини до інсуліну, розвитком ІР, пов'язаної або зі зменшенням рецепторів до інсуліну на поверхні адипоцитів, або з реакціями, які виникають в клітині після з'єднання цього гормону з рецептором. Активація ліпопротеїніпаз у гіпертрофованих адипоцитах сприяє надходженню тригліцеридів у жирове депо й може потенціювати гіперфагію, тобто сприяти прогресуванню ожиріння [12].

Жирова тканина більше не розглядається як інертне сховище певних речовин. Нові дані представляють її як ендокринний і паракринний елемент, здатний впливати на інші органи і системи [2]. Ці властивості жирової тканини відрізняються залежно від морфології самих адипоцитів і їх локалізації. Вісцелярний жир активніший в ендокринологічному плані, у порівнянні з підшкірним [26]. При надмірній вазі відбувається не тільки проліферація і гіпертрофія адипоцитів, але і інфільтрація їх макрофагами з розвитком запалення, у зв'язку з чим змінюється їх метаболічна активність [28]. Ендокринна активність адипозної тканини пов'язана з секрецією різних гормонів, факторів росту

та гормоноподібних субстанцій (адипокінів) – лептину, адипонектину, інгібітору активатора плазміногена-1 (ІАП-1), інтерлейкіну (ІЛ-6), греліну, вісфатину, резистину, трансформуючого фактору росту- β тощо.

Мета роботи встановити особливості змін вуглеводного обміну та активності адипокінів у хворих на АГ з підвищеною масою тіла.

Матеріали та методи дослідження

Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеня АГ проведено згідно критеріям, рекомендованих в 2007 році Європейським товариством гіпертензії (ESH) /Європейським товариством кардіологів (ESC) [10].

Наявність і ступінь ожиріння оцінювали за величиною індексу маси тіла (ІМТ): $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла} (кг) / \text{зріст} (м)^2$.

Для контролю вуглеводного обміну, в сироватці крові, узятій натщесерце, визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом. Як інформативний метод характеристики довгострокового глікемічного контролю використовували визначення глікозилюваного гемоглобіну (HbA_{1c}) згідно реакції з тіобарбітуровою кислотою. За допомогою імуноферментної методики визначали рівень інсуліну з використанням набору фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). ІР оцінювалася за допомогою гомеостатичної моделі визначення, або критерію HOMA (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance): концентрація інсуліну (мкОД/мл) \times глюкоза натщесерце (ммоль/л) /22,5.

Адипокіновий профіль включав визначення ФНП- α , ІЛ-6, адипонектину та ІАП-1. Рівень ФНО- α визначали імуноферментним методом набором фірми «Вектор Бест» (Росія). Рівень ІЛ-6 визначали імуноферментною методикою за допомогою набору «ProCon-IL-6» (Росія). Рівень адипонектину в сироватці крові оцінювали за допомогою імуноферментної методики з використанням набору фірми «BioVendor» (Німеччина). Концентрацію інгібітору активатора плазміногену-1 визначали з використанням імуноферментної методики за допомогою набору фірми Technoclone (Австрія). Всі імуноферментні дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі Fax Start (США).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакету статистичних програм Statistica 6.0. Результати представлені як ($M \pm SE$), де M – середнє значення показника, SE – стандартна помилка. Достовірність відмінностей між показниками, що вивчаються, визначалася за допомогою двохвибіркового t -критерію Стюдента. Кореляційний аналіз проведено з розрахунком коефіцієнтів кореляції Спірмана.

Результати та їх обговорення

Нами було обстежено 96 пацієнтів (27 чоловіків і 69 жінок) середнього віку $59,17 \pm 1,35$ років з АГ. Основні клініко-метаболическі показники обстежених пацієнтів наведено в таблиці 1.

Таблиця 1
Загальна характеристика обстежених пацієнтів з АГ

	$M \pm SE$	Інтервал min-max
Стать (чол./жін)	27/69	
Вік, роки	$59,17 \pm 1,35$	28 -85
ОТ, см	$93,18 \pm 1,53$	65 -138
чоловіки	$96,07 \pm 2,72$	68-125
жінки	$92,05 \pm 1,86$	65-138
ОС, см	$108,66 \pm 1,22$	88-148
Т/С	$0,86 \pm 0,01$	0,68-1,06
чоловіки	$0,89 \pm 0,02$	0,70-1,06
жінки	$0,83 \pm 0,01$	0,68-1,03
Маса, кг	$89,46 \pm 0,73$	56-137
Зріст, м	$1,66 \pm 0,01$	1,50-1,86
ІМТ, $кг/м^2$	$32,44 \pm 0,62$	21,39-50,32
САТ, мм рт.ст.	$160,94 \pm 2,75$	110-290
ДАТ, мм рт.ст.	$93,74 \pm 1,45$	60-150
ЧСС, уд/хв	$83,22 \pm 1,25$	56-120
Інсулін, мкОД/мл	$19,69 \pm 1,38$	2,43-64,18
HbA_{1c} , %	$5,91 \pm 0,24$	3,30-15,60
Глюкоза, ммоль/л	$6,33 \pm 0,21$	3,40-14,90
НОМА, ум.од.	$6,15 \pm 0,63$	0,56-37,65
ФНП- α , нг/мл	$17,97 \pm 2,32$	0,99-89,45
ІЛ-6, нг/мл	$12,01 \pm 0,25$	7,21-14,00
Адипонектин, мкг/мл	$5,62 \pm 0,36$	0,68-12,73
чоловіки	$5,79 \pm 0,61$	1,08-10,45
жінки	$5,44 \pm 0,44$	0,68-12,73
ІАП-1, нг/мл	$154,82 \pm 3,45$	90,80-213,25

Примітка. ОТ – окружність талії, індекс Т/С – співвідношення талія стегна; ІМТ – індекс маси тіла; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; HbA_{1c} – глікозилюваний гемоглобін; ФНП- α – фактор некрозу пухлин- α ; ІЛ-6 – інтерлейкін 6, ІАП-1 – інгібітор активатора плазміногена-1.

Для досягнення зазначеної мети ми поділили пацієнтів на 2 групи: першу групу склали 12 пацієнтів з нормальною масою тіла (середні показники ІМТ – $23,89 \pm 0,36$ $кг/м^2$), що становило 12,5 %, другу групу

склали 84 пацієнта з підвищеною масою тіла (середні показники ІМТ – $33,65 \pm 0,59$ $кг/м^2$), що становило 87,5%. Порівняльна характеристика обстежених груп наведена в таблиці 2.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика антропометричних даних, показників вуглеводного обміну та активності адипокінів залежно від рівня ІМТ

Показники	АГ з нормальною масою тіла ІМТ<25 n=12	АГ з підвищеною масою тіла ІМТ>25 n=84
Вік, роки	57,33±4,02	59,42±1,44
ОТ, см	75,83±2,60	95,65±1,53#
ОС, см	97,16±1,77	110,29±1,27#
Т/С	0,78±0,03	0,86±0,01#
Маса, кг	64,75±1,41	92,98±1,63#
ІМТ, кг/м ²	23,89±0,36	33,65±0,59#
САТ, мм рт.ст.	151,257,18	162,32±2,95#
ДАТ, мм рт.ст.	87,50±3,34	94,63±1,57#
ЧСС, уд/хв	77,50±2,78	84,03±1,35#
Інсулін, мкОД/мл	11,55±2,41	20,85±1,50#
HbA _{1c} , %	5,24±0,28	6,0±0,27
Глюкоза, ммоль/л	5,63±0,25	6,43±0,24#
НОМА, ум.од.	3,01±0,65	6,59±,71#
ФНП-α, нг/мл	6,92±2,18	18,56±2,46#
ІЛ-6, нг/мл	10,93±0,61	12,18±0,23
Адипонектин, мкг/мл	9,42±0,95	5,73±0,37#
ІАП-1, нг/мл	153,61±11,92	169,69±3,39 #

Примітка. ОТ – окружність талії, індекс Т/С – співвідношення талія стегна; ІМТ- індекс маси тіла; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; HbA_{1c} – глікозильований гемоглобін; ФНП-α – фактор некрозу пухлин-α; ІЛ-6 – інтерлейкін 6, ІАП-1 – інгібітор активатора плазміногена-1. Вірогідність відмінностей # p<0,05.

У пацієнтів з АГ та підвищеною масою тіла у порівнянні з групою АГ з нормальною масою тіла відзначалось вірогідне підвищення рівнів САТ, ДАТ та ЧСС, що відображає значущість підвищеної ваги в прогресуванні геодинамічних порушень даного контингенту хворих.

При розподілі пацієнтів залежно від значення ІМТ простежувалася чітка тенденція до погіршення вуглеводного обміну паралельно зростанню маси тіла обстежених осіб з АГ. Це знайшло відображення у достовірному збільшенні рівнів інсуліну, глюкози, індексу ІР-НОМА. Отримані нами дані є ще одним підтвердженням існуючих даних про те, що однією з провідних ланок у патогенезі ожиріння є збільшення секреції інсуліну й ІР тканин. Показано, що в основі ІР лежить зниження чутливості до інсуліну, зокрема внаслідок зменшення числа рецепторів до інсуліну на поверхні ефекторних клітин, ІР стимулює подальше підвищення рівня інсуліну, глюкози й зниження чутливості тканин до його дії за принципом порочного кола [12,29]. За даними нашого дослідження і інших авторів доведено, що у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням значно вище концентрація інсуліну в плазмі у порівнянні із хворими з нормальною масою тіла, що також сприяє прогресуванню обмінних порушень, бо відомо, що інсулін відіграє важливу роль в активації ліпогенезу в жирових клітинах, яке дослідники пов'язують з його здатністю гальмувати ліполіз та регулювати процеси диференціації адипоцитів [22,25].

Зміни активності адипокінів в групі АГ з ІМТ>25 кг/м² характеризувались валідним підвищенням активності ФНП-α, ІАП-1 та зниженням рівня адипонектину.

Отримані в нашому дослідженні дані про підвищену активність ФНП-α у гіпертензивних пацієнтів у сполученні з ожирінням співвідносяться з даними інших дослідників, які встановили що ФНП-α був також

значно збільшений у хворих з ожирінням, стійкою АГ та при ІР [23,24,30]. ФНП-α – прозапальний цитокін, підвищений рівень якого в плазмі при ожирінні пов'язаний з розвитком гіперглікемії і ІР. Абдомінальний жир є метаболічно активним та є головним джерелом вільних жирних кислот (ВЖК). ФНП-α також розглядається як медіатор ІР, це пояснюють тим, що, по-перше, експресія ФНП-α найбільш виражена в адипоцитах вісцеральної жирової тканини, по-друге, при ожирінні з ліпоцитів під впливом на них ліпопротеїнової ліпази вивільняється надмірна кількість ВЖК. Надлишок ВЖК знижує чутливість печінки та інших тканин до інсуліну за рахунок насамперед порушень у пострецепторній передачі інсулінового сигналу. При збільшенні ВЖК в порталному кровотоці та за умов гіперцитокінемії (гіперативація ФНП-α), порушується робота протеїнкінази С та пострецепторне фосфорилювання тирозина в субстратах інсулінового рецептора ІRS-I та ІRS-II, що призводить до посилення ліпогенезу та ІР тканин, та в кінцевому результаті - до прогресування ожиріння.

Отримані дані свідчать про те, що цей адипокін, медіатор системного запалення відіграє значну роль у розвитку ІР, а його дисфункція сприяє прогресуванню дисметаболических порушень у хворих на АГ з супутнім ожирінням, що продемонстровано в інших дослідженнях [16].

Важливим цитокіном, що моделює активність ряду систем, представляється ІЛ-6, який відноситься до плейотропних прозапальних цитокінів і секретується багатьма клітинами: лімфоцитами, макрофагами, кардіоміоцитами, фібробластами, ендотеліоцитами, адипоцитами. Жирова тканина в результаті ліганд-рецепторної взаємодії забезпечує такі біологічні ефекти ІЛ-6, як стимуляція експресії генів гепатоцитів і макрофагів, відповідальних за синтез білків гострої фази, індукція проліферації гладком'язових волокон

судин, експресія на ендотеліоцитах молекул адгезії [5,27]. У здорових осіб було встановлено, що 30 % концентрації циркулюючого в крові ІЛ-6 походить із жирової тканини, більша частина має походження з вісцерального жиру й через портальний кровоток надходить у печінку. Встановлено, що вміст ІЛ-6 збільшується пропорційно масі жиру та існують дані про кореляційні зв'язки між цим цитокином і ожирінням [5,8]. Але за нашими даними ми не отримали статистично вірогідного підвищення рівня ІЛ-6 у хворих на АГ з підвищеною масою тіла, який дещо збільшувався, але не мав достовірних відмінностей.

В групі гіпертензивних пацієнтів з підвищеною масою тіла зміни рівня адипонектину характеризувались вірогідним зменшенням, що співвідноситься з даними інших авторів, які доводять гіпоадипонектинемію як у осіб з АГ [9,14,18], так у осіб з ожирінням [15,19,20]. Гіпоадипонектинемія вважається фактором ризику прогресування діабету, атеросклерозу та системного запалення, в тому числі за рахунок здатності адипонектину стимулювати продукцію оксиду азоту, що за умов зниження концентрації адипонектину навпаки зменшує NO-залежну вазодилатацію та сприяє пресорній вазоконстрикції з подальшим прогресуванням АГ [6]. Тому можливо віднести групу АГ з підвищеною масою тіла до групи ризику хворих з великою вірогідністю формування або прогресування ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу.

Інший адипокін, який було нами досліджено, ІАП-1 належить до сімейства інгібіторів серінових протеаз і бере участь в згортанні крові, порушення якого стимулює онкогенез і атерогенез. За нашими даними в групі гіпертензивних пацієнтів з підвищеною масою тіла зареєстровано підвищення його вмісту в крові, що підтверджено іншими дослідниками [3,4]. Є дані про те, що ступінь ризику цукрового діабету 2-го типу і серцево-судинних захворювань залежить від концентрації в крові ІАП-1 [4,21]. Тому підвищення концентрації ІАП-1 в групі пацієнтів з АГ та підвищеною масою тіла можливо розглядати маркером розвитку кардіоваскулярних подій та фактором ризику прогресування серцево-судинних ускладнень.

Для визначення взаємозв'язків адипокінів з клініко-метаболічними показниками в групі хворих на АГ з підвищеною масою тіла було проведено кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів кореляції Спірмана. Встановлено негативний достовірний кореляційний зв'язок адипонектину з масою тіла ($R = -0,23$, $p < 0,05$) та позитивний лінійний зв'язок ФНП- α з HbA_{1c} ($R = 0,44$, $p < 0,001$). Встановлено достовірно вірогідні зв'язки ІАП-1 з показниками активності вуглеводного обміну, так рівень ІАП-1 позитивно корелював зі значеннями HbA_{1c} ($R = 0,24$, $p < 0,05$), рівнем глюкози натщесерце ($R = 0,26$, $p < 0,05$), індексом HOMA ($R = 0,23$, $p < 0,05$).

Представлені дані нашого клінічного дослідження підтверджують важливу роль адипокінів у формуванні та прогресуванні метаболічних порушень у хворих при сполученні АГ та підвищеної маси тіла, переважно за рахунок взаємовпливу дисфункціональної активності адипокінів на порушення вуглеводного обміну с формуванням ІР, яка спостерігається у понад 80% випадків у хворих на АГ.

Висновки

1. У пацієнтів з АГ та підвищеною масою тіла встановлено достовірне збільшення рівнів інсуліну, глюкози, індексу ІР-НОМА.

2. Зміни активності адипокінів в групі АГ та підвищеною масою тіла ($IMT > 25 \text{ кг/м}^2$) характеризувались валідним підвищенням активності ФНП- α , ІАП-1 та зниженням рівня адипонектину.

3. У пацієнтів з АГ та підвищеною масою тіла встановлено негативний достовірний кореляційний зв'язок адипонектину з масою тіла; позитивний лінійний зв'язок ФНП- α з HbA_{1c} ; позитивні лінійні зв'язки ІАП-1 з показниками активності вуглеводного обміну: ІАП-1 – HbA_{1c} , ІАП-1 – глюкоза, ІАП-1 – індекс НОМА.

Література

1. Каминский А., Коваленко А. Ожирение: энергетические механизмы регуляции массы тела / А.Каминский, А.Коваленко // Ліки України. – 2005. – №4. – С.41–44.
2. Ahima R. S. Adipose tissue as an endocrine organ / R. S. Ahima // Obesity. – 2006. – Vol.14(5). – P.242S - 249S.
3. Alessi M.C. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences / M.C.Alessi, I. Juhan-Vague // Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol. – 2006. – Vol.26(10). – P. 2200 - 2207.
4. Alessi M.C. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor- β 1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid / M.C.Alessi, D.Bastelica, P.Morange [et al.] // Diabetes. – 2000. – Vol.49. – P.1374 – 1380.
5. Bastard J.P. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects / J.P.Bastard, C.Jardel, J.Delattre [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P.2221-2222.
6. Chen H. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells / H.Chen, M.Montagnani, T.Funahashi [et al.] // J. Biol.Chem. – 2003. – Vol.278. – P.45021–45026
7. Davy K.P. Obesity and hypertension: two epidemics or one? / K.P.Davy, J.E.Hall // Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol. – 2004. – Vol.286. – P.R803-R813.
8. Fried S.K., Bunkin D.A., Greenberg A.S. Omental and subcutaneous adipose tissue of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83. – P. 847-850.
9. Furuhashi M. Blockade of the renin-angiotensin system increase adiponectin concentrations in patients with essential hypertension / M.Furuhashi, N.Ura, K.Higashiura [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol.42. – P.76 –81.
10. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur.Heart.J. – 2007. – Vol.28. – P.1462 –1536.
11. Henry P. Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality / P.Henry, F.Thomas, A.Benetos, L.Guize // Hypertension. – 2002. – Vol.40. – P.458-463.
12. Hotamasligil G.S. Molecular mechanism of insulin resistance and the role of the adipocyte // Int.J.Obes. – 2000. – Vol.24(Suppl.4). – P.23-27.
13. Hubert H.B Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study / H.B.Hubert, M.Feinleib, P.M.McNamara, W.P.Castelli // Circulation. – 1983. – Vol.67. – P.968–977.
14. Iwashima Y. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor hypertension / Y.Iwashima, T.Katsuya, K. Ishikawa [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol.43. – P.1318 –1323.
15. Katsuki A. Decreased high-molecular weight adiponectin-to-total adiponectin ratio in sera is associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance / A.Katsuki, M. Sue-matsu, E. C. Gabazza, S. [et al.] // Diabetes Care. – 2006. – Vol.29(10). – P.2327 – 2328.

16. Kras K.M. Tumor necrosis factor stimulates cell proliferation in adipose tissue-derived stromal-vascular cell culture: promotion of adipose tissue expansion by paracrine growth factors / K.M.Kras., D.B.Hausman, R.J.Martin // *Obesity Research*. – 2000. – Vol.8. – P.186–193.
17. Krauss R.M. Obesity: impact on cardiovascular disease / R.M.Krauss, M. Winston // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P.1472–1476.
18. Mallamaci F. Adiponectin and essential hypertension / F.Mallamaci, C.Zoccali, F.Cuzzola [et al.] // *J. Nephrol.* – 2002. – Vol.15. – P. 507–511.
19. Matsuzawa Y. Adiponectin and metabolic syndrome / Y.Matsuzawa, T.Funahashi, S.Kihara, I.Shimomura // *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* – 2004. – Vol.24. – P.29–33.
20. Matsuzawa Y. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases / Y.Matsuzawa, I.Shimomura, S.Kihara, T.Funahashi // *Horm.Res.* – 2003. – Vol. 60(Suppl 3). – P.56–59.
21. Mavri A. Hypofibrinolysis in the insulin resistance syndrome: implication in cardiovascular diseases / A.Mavri, M.C.Alessi, I.Juhan-Vague // *J.Intern.Med.* – 2004. – Vol.255. – P.448–456.
22. Monzillo L.U. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance / L.U.Monzillo, O.Hamdy, E.S.Horton [et al.] // *Obesity Research*. – 2003. – Vol.11. – P.1048–1054.
23. Olszanecka-Glinianowicz M. Serum concentration of nitric oxide, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity / M.Olszanecka-Glinianowicz, M.Ginjanowicz, B.Zahorska-Markiewicz, [et al.] // *Metabolism*. – 2004. – Vol. 53. – № 10. – P. 1268–1273.
24. Pausova Z. Role of tumor necrosis factor- α gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians / Z.Pausova, B.Deslaurlis, D. Gandet [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 14–19.
25. Prentice A.M. Obesity and its potential mechanistic basis // *Br.J.Med.Bull.* – 2001. – Vol.60. – P.51–67.
26. Wajchenberg B.L. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome / B.L.Wajchenberg, D.Giannella-Neto, M.E.da Silva, R.F. Santos // *Horm. Metab. Res.* – 2002. – Vol. 34. – P. 616–621.
27. Wallenius V. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity / V.Wallenius, K. Wallenius, B.Ahren [et al.] // *Nat. Med.* – 2002. – Vol.8. – P. 75–79.
28. Weisberg S.P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P.Weisberg, D.McCann, M.Desai [et al.] // *J.Clin.Invest.* – 2003. – Vol.112. – P.1796–1808.
29. Weyer C. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia / C.Weyer, T.Funahashi, S.Tanaka [et al.] // *J.Clin.Endocrinol.Metabol.* – 2001. – Vol.86. – P.1930–1935.
30. Winkler G. Elevated serum TNF- α level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance / G.Winkler, P.Lakatos, F.Salamon [et al.] // *Diabetic Med.* – 1999. – Vol. 16. – P. 207–211.

Summary

PECULIARITIES OF ADIPOKINES ACTIVITY CHANGES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OVERWEIGHT

Ambrosova T.

Key words: arterial hypertension, overweight, obesity, adipokines, adiponectin, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, plasminogen activator inhibitor-1.

It was examined 96 patients (27 males and 69 females) of average age 59.17 ± 1.37 years with arterial hypertension (AH). Patients were divided into 2 groups: first group 12 patients with normal body mass (average BMI mean – 23.89 ± 0.36 kg/m²); second group – 84 patients with overweight (average BMI mean 33.65 ± 0.59 kg/m²). In group of patients with AH and overweight it was found carbohydrates metabolism disorders that was reflected by statistically significant elevation of insulin, glucose levels and insulin resistance index – HOMA. Adipokines activity changes in group AH with BMI > 25 kg/m² were characterized by valid increase activity of TNF- α , PAI-1 and reduce adiponectin levels. In group of patients with AH and overweight negative correlation relationships between adiponectin and body mass ($R = -0.23$; $p < 0.001$); positive linear relation between TNF- α and HbA_{1c} ($R = 0.44$; $p < 0.001$); positive relationships between PAI-1 and parameters of carbohydrates metabolism: PAI-1 – HbA_{1c} ($r = 0.24$; $p < 0.05$), PAI-1 – fasting glucose ($R = 0.26$; $p < 0.05$), PAI-1 – HOMA index ($R = 0.23$; $p < 0.05$).

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

Матеріал надійшов до редакції 13.03.2010 р.

© Жуков В.И., Перепадя С.В., Зайцева О.В., Моисеенко О.В., Перепадя О.В., Горбач Т.В.
УДК 616.351-006-089

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОФИЛЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Жуков В.И., Перепадя С.В., Зайцева О.В., Моисеенко О.В., Перепадя О.В., Горбач Т.В.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

*У хворих (n=239) на колоректальний рак (КРР) з різними стадіями (I-IV) і анатомічною локалізацією пухлинного процесу проведено дослідження складу кишкової мікрофлори, визначені показники метаболічної активності мікробіоценозу товстого кишечника (вміст ряду карбонових кислот: оцтова, пропіонова, оліїна, молочна; ди-карбонових кислот: α -кетоглутарова, щавелево-оцтова; ароматичних сполук: *p*-крезол, індол, скатол, феніл-пропіонова кислота; амінів: метиламін, гістамін, серотонін). Встановлено інгібування захисної й активація умовно патогенної мікрофлори на фоні порушення процесів перетворення вуглеводів, жирів, білків і накопичення токсичних продуктів обміну, що є важливим патогенетичним фактором активації, індукції, проліферації та метаболізму пухлинної тканини. Ведучим метаболічним показником мікробіоценозу при КРР є суттєве накопичення біогенних амінів (метиламіну, серотоніну, гістаміну), що може мати прогностичне значення для оцінки ефективності адекватного лікування, а також для виявлення групи ризику серед населення.*

Ключові слова: колоректальний рак, мікробіоценоз кишечника, метаболічні показники.

Микробиоценоз тонкого и толстого кишечника играет исключительно важную роль в процессах жизнедеятельности человека. Получено большое количество фактов, убедительно свидетельствующих о положительной функции микрофлоры кишечника в метаболизме пищеварения, обеспечении защитных реакций против многих заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, синтезе многих биологически активных соединений – витаминов, белков, белково-полисахаридных комплексов и др., необходимых макроорганизму для физиологического протекания биохимических реакций в организме [1,2]. Нормальная микрофлора человека и животных формировалась в процессе эволюционного развития мира. Происходило взаимное приспособление бактерий окружающей среды и макроорганизма, в результате соответствующего отбора образовалась симбиотическая «микробная семья» – необходимое условие существования организма человека и животного [6,10]. Важнейшими функциями кишечной микрофлоры являются трофическая – продукты метаболизма микробов служат источником питания эпителиоцитов и стимулируют моторику кишечника; защитная – они обеспечивают колонизационную резистентность, формируют биопленку, предотвращают адгезию чужеродных микробов, обеспечивают продукцию лизоцима, органических и свободных жирных кислот, повышают скорость обновления клеток и др.; метаболическая – участвуют в метаболизме клетчатки, неусвоенных нутриентов, синтезе холестерина, биологически активных веществ; иммуноиндуцирующая – стимулируют синтез иммуноглобулинов и иммунокомпетентных клеток [1,5]. Нарушение любой из этих функций приводит к нарушению различных видов структурно-метаболических взаимоотношений, возникновению дефицита микронутриентов и иммунной недостаточности.

Исследователи отмечают тесную связь дисбактериоза с такими заболеваниями как дизентерия, брюшной тиф, гастриты, колиты, язвенная болезнь, гепатиты, нефриты, холециститы, панкреатиты. Он развивается при пеллагре, псориазе, сахарном диабете, опухолевом процессе, аутоинтоксикациях, вследствие рентгенооблучения, химиотерапии, антибиотикотера-

пии и др. [1,8,9]. Некоторые авторы высказывают гипотезу, что обусловленная дисбактериозом кишечника аутоинтоксикация может иметь некоторое патогенетическое значение для возникновения и развития рака толстого кишечника [3,4,8]. Им удалось установить, что под воздействием канцерогенных веществ меняется состав микрофлоры кишечника, увеличивается количество гемолитических, безиндолных штаммов кишечной палочки, а также штаммов со сниженной ферментативной и антагонистической активностью. Авторы, однако, не утверждают, что существует специфическая зависимость между состоянием кишечной микрофлоры и появлением и развитием рака толстого кишечника, но считают необходимым продолжить исследования в этом направлении. В связи с вышесказанным целью настоящей работы являлось изучение профиля микробиоценоза кишечника у больных колоректальным раком (КРР) и обоснование зависимости между типом профиля «микробной семьи», факторами питания и вероятностью развития канцерогенеза толстого кишечника.

Материалы и методы исследования

В плане изучения микробиологического профиля обследовано 239 человек в возрасте от 35 до 76 лет с установленным диагнозом рак прямой кишки (РПК) (n=54; мужчин – 29; женщин – 25); сигмовидной кишки (РСК) (n=62; мужчин – 37; женщин – 25); слепой кишки (РСЛК) (n=27; мужчин – 15; женщин – 12); поперечно-ободочной кишки (РПОК) (n=66; мужчин – 48; женщин – 18); толстой кишки (РТК) (n=30; мужчин – 17; женщин – 13). В зависимости от стадии заболевания: первая (I) выявлена у 6 пациентов; вторая (II) – у 34; третья (III) – у 161 и четвертая (IV) – у 38 онкологических больных (неоперабельные формы рака толстого кишечника). Группу сравнения составили 43 условно здоровых донора в возрасте от 40 до 65 лет (мужчины – 23; женщины – 20). Для выяснения степени дисбиоза кишечника общепринятым бактериологическим методом определяли в фекалиях количество бифидобактерий, бактериоидов, лактобацилл, эшерихий, протей, синегнойной палочки, стафилококков, энтерококков, клостридий, дрожжевых грибов, пептострепто-

кокков [6,10]. Метаболиты микробиоценоза кишечника (уксусная, пропионовая, масляная, молочная, щавелево-уксусная, α -кетоглутаровая, фенилпропионовая кислота, п-крезол, скатол, индол) изучали методом газожидкостной хроматографии на хроматографе «Цвет 1000». Исследуемые образцы экстрактов массой $m=1\cdot 10^{-3}$ кг фекалий объемом $V_1=20\cdot 10^{-3}$ л помещали в пробирки объемом $V_n=40\cdot 10^{-3}$ л, которые герметизировали и термостатировали при температуре $t^{\circ}=85^{\circ}\text{C}$ в течение 600 секунд. Равновесную паровую фазу объемом $V_2=5\cdot 10^{-3}$ л отбирали нагретым медицинским шприцем и вводили в хроматограф. Хроматографирование проводили на стеклянной колонке $300\times 0,3$ ал, заполненной 20% β -метокси-(β -цианэтокси)-диэтиловым эфиром на целите 545. Температура колонки и испарителя составляла $t^{\circ}=40^{\circ}\text{C}$. Скорость газа носителя (аргона) была $v=4,1\cdot 10^{-4}$ л/с. Определение метаболитов в экстракте фекалий проводилось по Р.Н. Мокеевой и соавт. [7]. Амины (метиламин, гистамин, серотонин) исследовались методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [6]. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием методов вариационной статистики с оценкой достоверности отличий по Стьюденту-Фишеру.

Результаты и их обсуждение

В результате изучения микробиоценоза химуса толстого кишечника обнаружено у больных КРР по сравнению с условно здоровыми значительное снижение количества бифидобактерий, бактероидов, лактобацилл и цитратсинтезирующих энтеробактерий (табл. 1), соответственно на 70,9%, 82,5%, 66,0% и 52,3%. Вместе с тем установлено повышение общего количества эшерихий на 27,2%, из них лактозоотрицательных – на 33,1%; гемолитических форм – на 124,6%. Из неферментирующих микроорганизмов наблюдалось увеличение числа колоний энтерококков на 32,9%; стафилококков – на 188,5%, пептострептококков – на 43,8%, клостридий – на 129,0% и дрожжеподобных грибов – на 346,7%. Среди условно-патогенных микроорганизмов у больных раком толстого кишечника выявлено синегнойную палочку, гемолитические энтерококки, коагулазоположительные стафилококки и дрожжевые грибы рода *Candida albicans*. Исследования микробиоценоза при КРР свидетельствуют о нарушении межвидовых отношений микрофлоры в желудочно-кишечном тракте, динамического равновесия между макроорганизмом и микробными ассоциациями, заселяющими толстый кишечник. Это может являться одной из важнейших причин изменения трофической, защитной, метаболической и иммунологической функций, которые присущи физиологическому биотипу микробов толстого кишечника. Так, например, снижение уровня бифидобактерий, бактероидов, лактобацилл (образующих в процессе своей жизнедеятельности молочную, уксусную, муравьиную, янтарную и др. кислоты) может быть причиной колонизации макроорганизма условно-патогенными видами бактерий в связи с изменением в кишечнике рН-среды [1,2,7]. Среди клинической симптоматики дисбактериоза кишечника у больных КРР наиболее часто отмечались диарея, метеоризм, дискомфорт в ЖКТ, запоры, нарушения моторной и пропульсивной способности кишечника. Многие авторы отмечают, что изменения в микробио-

ценозе макроорганизма, как правило, служат предвестником отклонений в клинко-физиологическом, метаболическом и морфологическом статусе организма хозяина [4,6,9].

Таблица 1
Состояние микробиоценоза кишечника у больных колоректальным раком

Виды микроорганизмов	Количество колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1г фекалий (Lg), M \pm m	
	Больные КРР	Условно здоровые
Бифидобактерии	2,83 \pm 0,36 *	9,73 \pm 0,65
Бактероиды	1,65 \pm 0,22*	9,45 \pm 0,82
Лактобациллы	2,46 \pm 0,17*	7,24 \pm 0,44
Эшерихии, из них: лактозоотрицательные гемолитические	11,35 \pm 0,86	8,92 \pm 0,53
	8,97 \pm 0,45 *	6,74 \pm 0,32
	2,83 \pm 0,27 *	1,26 \pm 0,15
Цитратсинтезирующие энтеробактерии	2,16 \pm 0,19*	4,53 \pm 0,27
Синегнойная палочка	3,75 \pm 0,28 *	0
Энтерококки из них гемолитические	7,22 \pm 0,54 *	5,43 \pm 0,48
	2,34 \pm 0,36 *	0
Стафилококки, из них коагулазоположительные	8,25 \pm 0,94 *	2,86 \pm 0,35
	3,42 \pm 0,35*	0
Пептострептококки	7,28 \pm 0,52 *	4,82 \pm 0,37
Клостридии	8,36 \pm 0,78 *	3,65 \pm 0,46
Дрожжеподобные грибы, из них <i>Candida albicans</i>	12,24 \pm 1,15*	2,74 \pm 0,32
	3,66 \pm 0,23 *	0

Примечание: Lg - десятичный логарифм от КОЕ/г; * – различия с условно здоровыми достоверные, $p<0,05$.

В табл. 2 представлены метаболические показатели микробиоценоза у больных КРР. Как видим, наблюдается значительное снижение в экстракте фекалий содержания карбоновых кислот: уксусной, пропионовой, масляной и молочной кислоты соответственно на 75,0%, 60,0%, 66,3% и 77,8%, что согласуется с уменьшением количества защитной анаэробной кишечной микрофлоры (бифидобактерии, бактероиды, лактобациллы). Обнаружено снижение физиологических уровней дикарбоновых кислот: α -кетоглутаровой и щавелево-уксусной кислоты на 51,5% и 62,0%, что подтверждает слабую биохимическую активность как аэробных, так и анаэробных кишечных бактерий, особенно в отношении превращения углеводов. Оценка соотношения в экстрактах фекалий содержания производных ароматических аминокислот выявила повышение активности представителей толстокишечной микрофлоры. При этом профиль фекальных соединений характеризовался увеличением более чем в 4 раза общего количества ароматических субстратов: п-крезола, индола, скатола и фенилпропионовой кислоты. Общее количество ароматических веществ повышалось на 311%, п-крезола – на 368%, индола – на 414% и фенилпропионовой кислоты – на 279%. Определение аминов – метиламина, гистамина и серотонина – выявило повышение декарбоксилазной активнос-

ти представителей микробиоценоза толстого кишечника, именно, циклических аминокислот (гистидин, триптофан). Сопоставление профиля аминов обнаружило в экстрактах фекалий больных КРР увеличение в 8 раз содержания метиламина (на 690%), гистамина – в 9 раз (на 850%) и серотонина – в 5 раз (на 408%) в сравнении с группой условно здоровых доноров.

Таблица 2
Показатели метаболической активности микробиоценоза толстого кишечника у больных КРР

Метаболические показатели (мг/л)	Группа наблюдения, М±m	
	Больные КРР	Условно здоровые
Карбоновые кислоты:		
-уксусная	345,62±15,38*	1385,37±18,82
-пропионовая	78,43±6,25*	194,72±16,43
-масляная	54,27±4,52*	143,86±9,26
-молочная	86,33±7,14*	382,40±12,34
Дикарбоновые кислоты:		
-α-кетоглутаровая	68,34±4,92*	140,15±8,62
-щавелево-уксусная	8,33±6,15	19,37±2,14
Ароматические соединения:		
-п-крезол	5,44±0,26*	1,14±0,04
-индол	6,18±0,35*	1,32±0,03
-скатол	6,53±0,42*	1,27±0,02
-фенилпропионовая кислота	4,96±0,37*	1,15±0,012
Амины:		
-метиламин	2,53±0,22*	0,32±0,014
-гистамин	2,66±0,18*	0,28±0,018
-серотонин	8,24±0,57*	1,62±0,15

Примечание: * – различия с условно здоровыми достоверные, $p < 0,05$.

Следует отметить, что при оценке метаболического профиля микробиоценоза толстого кишечника условно здоровой группы было установлено у 3 пациентов повышение до уровней больных КРР содержания метиламина, гистидина, серотонина и у 4 пациентов – п-крезола, индола, скатола, что характеризовало усиление биохимической активности микрофлоры и развитие гнилостных процессов. Эти данные позволяют, с учетом литературных и собственных исследований, отнести таких пациентов в группу риска возможного развития онкопатологии толстого кишечника.

Выводы

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о развитии у больных КРР дисбактериоза кишечника, который характеризуется ингибированием

защитной и активацией условно патогенной микрофлоры на фоне нарушения процессов превращения углеводов, жиров, белков и накопления токсичных продуктов обмена, что является важным патогенетическим фактором активации, индукции, пролиферации и метастазии опухолевой ткани. Ведущим метаболическим показателем микробиоценоза при раке толстого кишечника является значительное накопление биогенных аминов – метиламина, серотонина и гистамина, что может иметь прогностическое значение для оценки эффективности адекватного лечения и определения роли пищевых нутриентов в механизмах формирования онкопатологии, а также для выявления группы риска среди населения.

Литература

1. Бабак О.Я. Синдром дисбиотичних порушень мікрофлори кишечника: сучасний погляд на проблему / О.Я. Бабак // Сімейна медицина. – 2006. – №2. – С. 4-6.
2. Бондаренко В.М. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта / В.М. Бондаренко, Б. В. Боев, Е.А. Лыкова, А. А. Воробьев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998 – № 1. – С. 75-77.
3. Винник Ю.А. Состояние обмена мелатонина у больных колоректальным раком и его прогностическое значение в патогенетическом лечении / Ю.А. Винник, С.В. Перепада, В.И. Жуков, О.В. Зайцева // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип. 2. – С. 49-52.
4. Жуков В.И. Прогностическое значение серотонина в диагностике стадии заболевания и эффективности патогенетического лечения колоректального рака / В.И. Жуков, С.В. Перепада, Ю.А. Винник, О.В. Зайцева // Проблеми екології та медицини. – 2009. – Т.13, №3-4. – С.20-22.
5. Иммунорегуляция в системе микрофлоры – интестинальный тракт / С.С. Хромова, Б.А. Ефимов, Н.П. Тарабрина [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2004. – №2. – С. 265-271.
6. Комплексная диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза кишечника в клинике внутренних болезней / С.Д. Митрохин, М.Д. Аргатская, Е.В. Никушкин, [и др.] Методические рекомендации. М., 1997. – 45с.
7. Мокеева Р.Н. Определение низкомолекулярных примесей в сточных водах производства полиоксипропиленполиолов хроматораспределительным методом / Р.Н. Мокеева, Я.А. Царфин, А.А. Карнишин // Журн. аналит. химии. – 1979. – Т. 34, №9. – С. 1821 – 1824.
8. Олейник С.Ф. Биология канцеролиза / С.Ф. Олейник, М.В. Панчишин. К.: Вища школа, 1978. – 177с.
9. Особенности обмена триптофана у больных псориазом с нарушенным микробиоценозом кишечника / П.П. Рыжко, О.В. Зайцева, Н.В. Жукова [и др.] // Проблеми екології та медицини. – 2008. – Т.12, №1-2. – С. 22-24.
10. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника / В.П. Иванов, А.Г. Бойцов, А.Д. Коваленко [и др.] // Информационное письмо. Санкт-Петербург, 2002. – 3 с.

Summary

RESEARCH OF INTESTINE MICROBIOCYNOSIS PROFILE IN PATIENTS RECEIVING COLORECTAL CANCER

Zhukov V.I., Perepadya S.V., Zaytseva O.V., Moisseenko A.S., Perepadya O.V., Gorbach T.V.

Key words: colorectal cancer, intestine microbiocynosis, metabolic indices.

In patients (n=239) receiving colorectal cancer with different (I-IV) stages and anatomic localization of tumoric process it was investigated content of intestinal microflora, indices of intestine microbiocynosis metabolic activity (concentrations of some carbonic acids: α -ketoglutaric, oxalic-acetic; aromatic compounds: n-cresol, indol, skatol, phenylpropionic acid; amines: methylamine, histamine, serotonin) were determined. It was detected the inhibition of protective relative pathogenic microflora and activation of the against a background of disorder of carbohydrates, fats, proteins conversion processes and accumulation of toxic metabolites that is important pathogenic factor of tumoric tissue activation, induction, proliferation and metaplasia. Leading metabolic index of microbiocynosis under colorectal cancer is significant accumulation biogenic amines (methylamine, serotonin, histamine), it can has prognosis meaning for estimate of efficiency of adequate treatment as well as for detection of risk group among population.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Kharkiv National Medical University, Lenin av., 4, Kharkiv, 61022

Матеріал надійшов до редакції 01.02.2010 р.

© Кіреєва С.С., Юрченко Н.П., Іщенко В.В., Процик В.С., Сидоренко М.В.
УДК616.31-006.6:611-018.07.

ЗМІНИ У СЛИЗОВІЙ НА ВІДСТАНІ ВІД СФОРМОВАНОЇ ПУХЛИНИ ТА ПРОФІЛЬ БІЛКІВ P53 ТА KI-67 У КЛІТИННИХ ШАРАХ ЕПІТЕЛІЮ СЛИЗОВОЇ У ХВОРИХ НА ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК ПОРОЖНИНИ РОТА

Кіреєва С.С., Юрченко Н.П., Іщенко В.В., Процик В.С., Сидоренко М.В.

Відділення біотехнічних проблем діагностики ІПКК НАН України, м. Київ,
Інститут раку МОЗ України, м. Київ,
Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»,
м. Полтава

Исследовалась слизистая на расстоянии от сформировавшейся опухоли и профиль белков p53 и Ki-67 в клеточных слоях эпителия слизистой у больных плоскоклеточным раком полости рта. В работе использованы биоптаты слизистой, взятые на расстоянии от сформировавшейся опухоли с визуально макроскопически неизменной ткани, от 18-ти пациентов (мужчины, возраст 43-79 лет), больных плоскоклеточным раком полости рта. Большинство исследуемых больных имели длительный статус курения и употребления алкоголя, а также контакт с канцерогенами и мутагенами. Иммуногистохимическое выявление белков p53 и Ki-67 проводили, используя первичные моноклональные антитела (антиген p53, clone DO-7 антиген Ki-67, clone MIB-1, система визуализации En Vision, "Daco Cytomation", Denmark). Гистологический анализ слизистой полости рта на расстоянии от сформировавшейся карциномы с оценкой профиля белков p53 та Ki-67 выявил все стадии патологической прогрессии в эпителии: гиперплазия (2 набл.), дисплазия (средняя, 2 набл., высокая, 3 набл.), дисплазия с развитием интраэпителиального рака (Ca in situ), (4 набл.) и плоскоклеточный рак (7 набл.), а также зависимость от гистопатологических изменений в слизистой экспрессию p53 и Ki-67 в клетках супрабазальных слоев эпителия. Показано, что микроскопические поля клеток с экспрессией p53 и Ki-67 в супрабазальных слоях эпителия являются индикатором трансформированного фенотипа и могут быть очагом развития вторично - первичного рака и рецидива в слизистой полости рта после проведенной терапии. Иммуногистохимическое выявление клеток с p53 и Ki-67 может быть использовано для объективизации оценки степени дисплазии и риска рака при гистологической диагностике.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак полости рта, слизистая на расстоянии от опухоли, шары эпителия слизистой, биомаркеры p53, Ki-67.

Захворюваність на рак порожнини рота впродовж останнього десятиріччя має неухильну тенденцію до зростання в індустріальних країнах, а також в Україні, що відображає загально світову тенденцію. До основних факторів ризику раку порожнини рота належать тривалий термін тютюнокуріння та вживання алкоголю, дія інших факторів, що пошкоджують ДНК, та індивідуальна чутливість до них [1, 2, 5, 8, 9, 20].

Рак порожнини рота характеризується агресивно-інвазивним ростом, часто розвитком первинно-множинних і вторинно-первинних пухлин та локального рецидиву і вторинних пухлин після проведеної сучасної терапії. Пацієнти, які успішно пройшли лікування, мають високий ризик розвитку вторинних пухлин у дихальному та травному шляхах. Ризик розвитку вторинно-первинних пухлин у них оцінюється в 20% і щорічно в 4-6%. [3, 5, 9, 13, 18]. Тому доцільним постає розробка нових стратегій для діагностики та оцінки ризику вторинно-первинного раку та локального рецидиву у слизовій порожнини рота після лікування.

Загально визнано, що епітеліальний канцерогенез - багатостадійний процес, який базується на послідовних генетичних змінах з подальшим клональним ростом генетично змінених клітин та формуванням трансформованого фенотипу, а далі інвазивного фенотипу. [3, 4, 10, 12]. У 1953 році Слотер з співавторами вперше на основі даних, отриманих при дослідженні гістологічних змін в епітеліальній тканині, що оточує пухлину, запропонували концепцію "поля

трансформації" [15]. Сучасні молекулярно-генетичні дослідження підтвердили і поглибили морфологічну концепцію "поля трансформації" чи "ефекту поля" при формуванні епітеліальних пухлин. Запропоновано пояснення розвитку первинно-множинних пухлин та локально повторного раку з "поля трансформації", яке описано в таких системах органів як ротова порожнина, ротоглотка та глотка, легені, вульва, стравохід, шийка матки, молочна залоза, шкіра, пряма кишка і сечовий міхур. Поля цих клітин для раку порожнини рота, легень, шкіри та молочної залози можна розпізнати по наявності мутацій у гені супресорі пухлинного росту P53 чи аномальній акумуляції його ядерного білку p53 у клітинах. Мутації в гені P53 вважаються початковою подією в розвитку карцином у слизовій порожнини рота та дихального шляху і є показником прогресії патологічного фенотипу, що має вже генетичні зміни в клітинах [3, 4, 5, 8, 9, 11, 14, 17, 19, 21]. У свою чергу проліферація клітин є ключовою характеристикою, що також обумовлює канцерогенез та агресивність пухлини. Визначення рівня експресії ядерного білку проліферації Ki-67 дозволяє сьогодні об'єктивно оцінити проліферативну активність при передпухлинних станах та пухлин епітеліального генезу [19]

Мета роботи: Оцінити гістологічні зміни та профіль білків p53 та Ki-67 у клітинних шарах епітелію слизової на відстані від сформованої пухлини у хворих на

рак порожнини рота для об'єктивізації змін у слизовій та оцінки ризику раку.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використано біоптати слизової на відстані від сформованої пухлини з візуально макроскопічно незміненої тканини, взяті у 18-ти пацієнтів (чоловіки, вік 43-79 років), хворих на плоскоклітинний рак порожнини рота. Всі діагнози раку верифіковані у гістологічній лабораторії Інституту раку МОЗУ. Дослідження виконувались згідно правил комітету з етики.

Більшість досліджених пацієнтів мали тривалий статус тютюнокуріння (15 з 18 спост. статус куріння >20 р. > 20 цигарок в день) і вживання алкоголю та контакт з канцерогенами та мутагенами.

Для дослідження біоптати брали зі слизової на відстані від пухлини з візуально макроскопічно незміненої тканини. Матеріал фіксували у 10% забуференому нейтральному формаліні. Обробку матеріалу проводили за традиційною гістологічною технікою, препарати фарбували гематоксиліном та еозином для гістологічної діагностики, решта препаратів використовували для імуногістохімічних досліджень. Зміни у слизовій оцінювались згідно критеріїв міжнародної гістологічної класифікації (UICC) [16].

Для визначення білків p53 та Ki-67 використовували імуногістохімічні технології. Імуногістохімічне виявлення біомаркерів p53 та Ki-67 проводили, використовуючи первинні моноклональні антитіла (антиген p53, clone DO7 антиген Ki-67, clone MIB-1, система візуалізації En Vision, "Daco Cytomation", Denmark). Негативний контроль проводили без первинного антитіла. Забарвлення білків здійснювали за допомогою хромогену-3-діамінобензидину тетрахлориду (ДАБ). Препарати дофарбовували гематоксиліном та еозином. Результати імуногістохімічної реакції оцінювали шляхом підрахунку кількості позитивно забарвлених клітин. Інтенсивність p53 по імуногістохімічній реакції оцінювали наполовину кількісною методикою, яка враховувала відсутність та наявність клітин з біомаркером, а також інтенсивність забарвлення згідно рівнів градації: 0 – негативна 0(-), відсутність клітин з p53, 1-а градація – позитивна, 1(+), невелика кількість клітин з p53 зі слабким забарвленням; 2-а градація – середній рівень наявності клітин з p53, 2(++) та середньої інтенсивності забарвлення; 3-а градація – велика кількість клітин з p53, 3(+++) та інтенсивне забарвлення [11].

Рівень мічених клітин з Ki-67 визначали у відсотках; підраховували відсоток клітин з біомаркером у 10-ти полях по 100 клітин, визначали середній відсоток і його показник оцінювали як індекс мічення (IM %).

Досліджені білки у клітинах епітелію слизової на відстані від пухлини оцінювались у клітинах базального, парабазального шару і супрабазальних шарів епітелію та в залежності від гістологічних змін у слизовій.

Результати та їх обговорення

Проведений аналіз анамнезу хворих показав, що рак у слизовій порожнини рота формувався переважно на фоні тривалого тютюнокуріння та за дії на організм мутагенів та канцерогенів, визначених згідно реєстру BOO3 (табл. 1).

Гістологічний аналіз слизової порожнини рота на відстані від сформованої карциноми з оцінкою профілю біомаркерних білків злоякисності p53 та Ki-67 виявив усі стадії патологічної прогресії в епітелії: від гіперплазії епітелію до гіперплазії з переходом у дисплазійний епітелій різного ступеня прояву, і до дисплазій з розвитком інтраепітеліального раку (*Ca in situ*) та раку. Індивідуальний аналіз розподілу клітин з p53 та Ki-67 виявив особливості як у рівні аномальної акумуляції білку p53 і рівні експресії Ki-67, так і у розподілі цих біомаркерів у клітинних шарах епітелію дистантної слизової. Рівень клітин з p53 та Ki-67 у супрабазальних шарах епітелію по відношенню до їх рівнів у базальному та парабазальному шарі у переважній більшості спостережень мав чітке зростання в залежності від ступеню дисплазії, у спостереженнях інтраепітеліальному раку та раку (табл. 1).

Слід відмітити, що тільки в одному спостереженні у дистантній слизовій, де була діагностована гіперплазія епітелію, не було визначено ні аномальної акумуляції білку p53 у клітинах, ні експресії Ki-67. Це дало підстави оцінити зміни у цій слизовій як реактивну гіперплазію. Друге спостереження, де гістологічно також була діагностована гіперплазія, акумуляції білку p53 у клітинах епітелію не виявлено, а експресія білку проліферації Ki-67 визначена у клітинах супрабазальних шарів, де у нормі він не експресується. Це свідчить про появу у цій гіперплазії серед клітин супрабазальних шарів проліферуючих клітин, що свідчить про порушення кінцевого дозрівання цих клітин. На прикладах цих двох гіперплазій, визначених гістологічно, видно, що вже гіперплазії у слизовій можуть відрізнятися між собою і їх відмінності можуть об'єктивно діагностуватись тільки із залученням до діагностики біомаркерів злоякисності. У спостереженнях дисплазій, що гістологічно були визначені як дисплазії середнього ступеню (2 спост.), аномальна акумуляція p53 визначена в клітинах усіх шарів епітелію як у базальному, де цей білок у нормі взагалі не експресується, так і у супрабазальних шарах епітелію, але з різним рівнем акумуляції. Експресія Ki-67 визначена у незначній кількості клітин (IM 0,5%) лише у одному спостереженні. Проведений аналіз свідчить, що гістологічно визначені дисплазії як середня, можуть мати клітини з аномальною акумульованим p53. Серед дисплазій, де гістологічні зміни можна було оцінити як дисплазії високого ступеню, 5 спостережень за рівнем IM p53 та IM Ki-67 наближались до їх показників у пухлині і були оцінені як інтраепітеліальний рак (*Ca in situ*). Дисплазії, що мають клітини з p53 у всіх шарах епітелію, а особливо у супрабазальних шарах, а також проліферуючі клітини у супрабазальних шарах, можуть швидко прогресувати після терапії пухлини, і слизова хворого з такою топографією цих біомаркерів потребує динамічного спостереження [6, 7]. Отримані дані свідчать, що виявлення клітин з p53 та Ki-67 у супрабазальних шарах дисплазійного епітелію та визначення їх рівня за індексом мічення клітин (IM %) може бути використано для об'єктивізації оцінки ступеня дисплазії при гістологічній діагностиці. Згідно сучасної гістологічної діагностики високий ступінь дисплазії у слизовій розцінюється як інтраепітеліальний рак [44].

Таблиця 1.

Рівень та топографія клітин з p53 та Ki-67 у шарах епітелію слизової на відстані від сформованої пухлини в залежності від гістопатологічних змін у слизовій у хворих на плоскоклітинний рак порожнини рота

№ п/п	№ реєстрації	Спостереження, вік, стать	Статус куріння (кількість років, ц/д) Алкоголь (-, +), інші чинники, що пошкоджують ДНК	Гістологічний діагноз змін у слизовій на відстані від пухлини з урахуванням профілю p53, Ki-67	Рівень p53, локалізація у шарах епітелію слизової	Рівень Ki-67, локалізація у шарах епітелію слизової, (IM, %)
1	2	3	4	5	6	7
1	14	О-ко 43, ч.	25р<20ц (++) бензпірен	Гіперплазія	0 (-)	0,0
2	7	Л-да 64, ч.	35р>20ц 15р(-) (+) хлор	Гіперплазія	0 (-)	3,6 супрабазальні
3	6	Я-ша 59, ч.	45р., 60ц (+++) бензпірен	Дисплазія (середня)	2 (++) супрабазальні, парабазальний, базальний	0,5 Супрабазальні (ближче до пара базального)
4	10	Л-та 79, ч.	60р<20ц (++) бензпірен	Дисплазія (середня)	1(+) супрабазальні, пара- базальний, базальний	0,0
5	8	В-в 69, ч.	50р., 15ц (++)	Дисплазія (висока)	1(+) парабазальний, базальний,	5,8 супрабазальні (поверхневі ша- ри)
6	5	Ш-ня 62, ч.	32р>10ц (-), ліквідатор нас- лідків ЧАЕС	Дисплазія (висока)	2(++) супрабазальні (групками), Парабазальний, база- льний.	7,1 супрабазальні
7	4	Т-ч 63, ч	33р., 20ц (-)	Дисплазія (висока)	2 (++) супрабазальні	12,0 супрабазальні
8	20	Р-ч 68, ч.	49р., 20ц (+) бензпірен, лаки, розчинники	Дисплазія (висока), інтраепітеліальний рак.	1(+), супрабазальні	5,5 супрабазальні парабазаль- ний(поодинокі)
9	2	Б-й 63, ч.	30р., 15ц. (+), рентген опромінення	Дисплазія (висока). інтраепітеліальний рак	3(+++) супрабазальні	9,0 супрабазальні, пухлина, парабазальні (поодинокі)
10	16	Неб-й, 55, ч	22р.20ц. (+) γ-опромінення	Дисплазія (висока), інтраепітеліальний рак	2 (++) супрабазальні	7,3 супрабазальні
11	21	Я-ов 55, ч.	Некур.(-) (+) γ-опромінення	Дисплазія (висока), інтраепітеліальний рак	2 (++) супрабазальні	5,0 супрабазальні, парабазальний
12	18	С-сь 65, ч.	Некур.(-) (+) γ-промінення,	Плоскоклітинний рак	2 (++) супрабазальні парабазальний базальний	13,1 супрабазальні, пухлина
13	3	К-ко 53, ч.	36р., 10ц (+), гербіциди, інсектициди	Плоскоклітинний рак	2 (++) супрабазальні	7,2 супрабазальні, пухлина
14	1	К-к 52, ч.	30р>20ц (-)	Плоскоклітинний рак	1 (+) супрабазальні. пухлина	7,3 супрабазальні, парабазальний, пухлина
15	22	Філ-ов, 43, ч.	29р., 20ц. (+) Ліквідатор ЧАЕС	Плоскоклітинний рак	2 (++) супрабазальні, пухлина	7,8 супрабазальні, пухлина парабазальний
16	15	Ш-як 77, ч.	Некур.(-) (+) бензпірен	Плоскоклітинний рак	3(+++) в усіх шарах і у пухлині	13,4 супрабазальні, пухлина парабазальний (поодинокі)
17	17	К-к, 69, ч.	49р., 40 ц. (+), бензпірен	Плоскоклітинний рак	3(+++) пухлина (комплекси)	5,8 супрабазальні
18	11	Ку-ко, 44, ч.	15 р., 40ц. (+), свинець	Плоскоклітинний рак	3(+++) пухлина	10,2 супрабазальні, пухлина

У спостереженнях інтраепітеліального раку та раку показники p53 та Ki-67 зростали і клітини з цими біомаркерами локалізувались переважно у супрабазальних шарах ще збереженого поверхневого епітелію та у пухлинних клітинах.

Отримані дані слугують підтвердженням концепції "поля трансформації" Слотера [15,] і демонструють наявність у слизовій полі, де формуються морфологічні стадії епітеліального канцерогенезу за постійної дії на слизову порожнину рота епідеміологічних факторів ризику, визначених з анамнезу, на фоні дії яких у цих осіб і розвинулась карцинома. Виявлені у слизовій на відстані від розвинутої пухлини всі етапи гістопатологічної прогресії трансформованого фенотипу до розвитку інтраепітеліального раку (*Ca in situ*) та раку свідчать, що у слизовій на відстані від пухлини існують поля трансформації, із яких і розвинулись дисплазії та визначені нами карциноми. Ці поля трансформації, а також уже сформовані передпухлинні стани у слизовій, що мають у своєму складі генетично змінені та проліферуючі клітини, можуть після терапії представляти ризик розвитку вторинно-первинних пухлин та рецидиву [3,4,5,14,17,18,19,21].

Висновки

1. Виявлені в слизовій на відстані від сформованої пухлини мікроскопічні поля епітеліальних клітин з комплексом ознак трансформованого фенотипу-аккумуляції у клітинах білку гену супресора пухлинного росту p53 та експресії біомаркерного білку проліферації Ki-67 у поверхневих супрабазальних шарах епітелію потенційно можуть бути вогнищем розвитку вторинно-первинного раку та рецидиву у слизовій порожнини рота після проведеного лікування.

2. Стан слизової хворих на рак порожнини рота після проведеної сучасної терапії потребує моніторингу із залученням біомаркерів злоякісності p53 та Ki-67 для оцінки процесів, що відбуваються у слизовій.

3. Імуногістохімічне виявлення клітин з p53 та Ki-67 у супрабазальних шарах дисплазійного епітелію може бути використано для об'єктивізації оцінки ступеня дисплазії та ризику раку при гістопатологічній діагностиці.

Література

- Шалимов С.А., Федоренко З.П., Гулак Л.О. Структура захворюваності населення України злоякісними новообразованиями //Онкологія.- 2007.-Т.3.(2-3)-С.91-95.
- Черниченко І. О., Литвиненко О.М. Особливості формування канцерогенного навантаження продуктів паління на організм // Довкілля та здоров'я – 2006.- Т.36(1).- С.-46-50.
- Almadori G., Bussu A., Cadoni G., Galli J., Rigante M., Artuso A., Maurizi M. Multistep laryngeal carcinogenesis helps our understanding of the field cancerisation phenomenon: a review // European J. of Cancer –2004.- N.40.-P. 2383-2388.
- Braakhuis B J M., Tabor M P., Kummer J. A., Leemans C R., Brakenhoff R. H. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: Evidence and clinical implications // Cancer Res. – 2003. – N.63.-P. 1727-1730.
- Cloos J., Leemans Ch. R., van der Sterre M.L.T., Kuik D.J., Snow G.B., Braakhuis B.J.M. Mutagen sensitivity as a biomarker for second primary tumors after head and neck squamous cell carcinoma // Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. – 2000.- N. 9. – P. 713-717.
- Cruz I.B., Snijders P.J.F., Meijer C.J., Braakhuis B.J.M., Snow G.B., Walboomers J. M., van der Waal I. p53 expression above the basal cell layer is an early event of malignant transformation and has predictive value for developing squamous cell carcinoma //J of Pathol. – 1999. – N.184.-P. 360-368.
- Cruz I.B., Napier S. S., van der Waal I., Snijders P. J. F., Walboomers J. M. M., Lamey P. J., Cowan C. G., Gregg T. A., Maxwell C., Meijer C.J.L.M. Suprabasal p53 immunorexpression is strongly associated with high grade dysplasia and risk for malignant transformation in potentially malignant oral lesions from Northern Ireland //J of Clinical Pathology.-2002.-N. 55. – P. 98-104.
- Cruz I.B., Snijders P.J.F., van Houten V., Vosjan M., van der Waal I., Meijer C.J.L.M. Specific p53 immunostaining patterns are associated with smoking habits in patients with oral squamous cell carcinomas // J Clin. Pathol.-2002. – N.55(10).-P. 834-840.
- Forastiere A., Koch W., Trotti A., Sidransky D.// Head and neck cancer. Engl. J. Med.-2001.- N. 345.-P.1890-1900.
- Knudson A.G. Two genetic hits (more or less) to cancer // Nature Rev. Cancer.-2001.-N.1.-P. 157-162
- Langdon J., Partidge M. Expression of the tumour suppressor gene p53 in oral cancer // Br. J. Maxillofac Sur.- 1992.- N. 30. – P. 214-220.
- Nowel P.C. The clonal evolution of tumor cell populations // Science.- 1976.- N. 194.-P. 23-28.
- Seitz H.K., Stickel F., Homann N. Pathogenetic mechanisms of upper erodigestive tract cancer in alcoholics // Int. J. Cancer. – 2004.- N. 108. – P. 483-487.
- Shin D.M., Rim J., Ro J.Y., Shaw T., Hong W.K., Hittelman W.N. p53 expression and genetic instability in head and neck tumorigenesis // Proc. Am. Ass. Cancer Res. – 1994.- N. 35. – P. 944-950.
- Slaughter D.P., Southwick H.W., Smejkal W. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin //Cancer (Phila).-1953.- N. 6.-P. 963-968.
- Sobin L. H., Wittekind C.H. Head and Neck tumors-lips and oral cavity. In Wittekind CH, editor, TNM classification of malignant tumors, 5th ed. International Union Against Cancer, New York: Wiley-Liss. – 1997.- P. 59-62.
- Tabor M. P., Brakenhoff R.H., van Houten V.M.M., Kummer J.A., Snel M.H.J., Snijders P.J.F., Snow G.B., Leemans C R., Braakhuis B J M. Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients: Biologocal and clinical implications // Clin. Cancer Res. – 2001.- N.7. P. 1523-1532.
- Tabor M.P., Brakenhoff R.H., Ruijter-Schippers H.J., van der Waal J.E., Snow G.B., Leemans C.R., Braakhuis B J M. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion // Am. J. Patol. – 2002.- N.161.- P.1051-1060.
- Takeda T., Sugihara K., Hirayama Y., Hirano M., Tanuta J-I., Semba I. Immunohistological evaluation of Ki 67, p63, CK19 andp53 expression in oral epithelial dysplasias //J of Pathology and Medicine.- 2006.- N. 35(6).- P. 369-375.
- Van Houten V.M.M., van der Cruz I, Snijders P.J F., Van Houten V., Vosjan M., Van der Waal I., and Meijer C J L M. Specific p53 immunostaining patterns are associated with smoking habits in patients with oral squamous cell carcinomas // J. Clin. Pathol. – 2002.- N. 55(11)- P. 834-840.
- Van Houten V.M.M., Tabor M. P., van den Brekel M.W.M., Kummer J.A., Denkers F., Dijkstra J., Leemans C.R., van der Waal I., Snow G.B., Brakenhoff R.H. Mutated P53 as molecular marker for the diagnosis of head and neck cancer // J. Pathol. – 2002.- N.198.-P.476-486.

Summary

ALTERATIONS IN TUMOR-DISTANT ORAL MUCOSA AND PROFILE OF PROTEINS P53, KI-67 IN EPITHELIAL LAYERS IN PATIENTS WITH ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA.

Kirieieva S. S., Yurchenko N. P., Ishchenko V.V., Protsyk V. S., Sidorenko M. V. Abstract

Key words: oral squamous cell carcinoma, p53, Ki-67

Investigation of the tumor-distant oral mucosa and expression of p53, Ki-67 in epithelial layers of mucosa from patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC). Formalin-fixed biopsy specimens of tumor-distant oral mucosa were obtained from 18 patients with OSCC (male, age from 43 to 79 years). Most of the patients have the smoking-drinking status and long-term professional contact with carcinogen and mutagen. Tissue sections were immunohistochemically stained using monoclonal antibodies: for p53 (clone DO-7), for Ki-67 (clone MIB-1) and En Vision "Daco Cytomation". In tumor-distant mucosa revealed the progression of histopathological phenotype to hyperplasia, to dysplasia to carcinoma *in situ* and carcinoma, and expression p53, Ki-67 in suprabasal layers of mucosa. Expression p53 and Ki-67 in suprabasal layers are the indication of the transformation phenotype in tumor-distant oral mucosa and represent high risk of development of second primary carcinomas and recurrent after treatment. The revelation of p53 and Ki-67 cells in suprabasal layers of epithelial dysplasia may provide useful information to evaluate the grading oral epithelial dysplasia and risk of cancer by histopathological diagnostics.

Branch biotechnical problems diagnosing the IPCC, of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Cancer Institute, Kiev

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

Матеріал надійшов до редакції 19.05.2010 р.

© Кудря І. П.

УДК 616.12-005.4-008.331.1-008

ЗАЛЕЖНІСТЬ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ВІД ТИПІВ ЦИРКАДНИХ РИТМІВ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Кудря І. П.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

У 126 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) определено преобладание эксцентрической гипертрофии и бивентрикулярного типа ремоделирования. Среднее значение всех 5-минутных стандартных отклонений днем увеличены в типах «over dipper» и «dipper» у данных больных. У больных с ИБС в сочетании с ГБ с «over dipper» и «dipper» систолическими артериальными типами установлено значительное увеличение уровня максимальной частоты сердечных сокращений, хронотропного резерва днем и конечно-диастолического размера левого предсердия. У данных больных с «dipper» и «over dipper» диастолическими артериальными типами установлено значительное увеличение среднего значения мощности в диапазоне низких частот за сутки и днем. Наблюдается увеличение среднего значения высокочастотного компонента спектра в нормированных единицах днем у больных с ИБС в сочетании с ГБ с «night-peaker» и «dipper» диастолическими артериальными типами.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, циркадные ритмы.

Вступ

Недостатне зниження артеріального тиску (АТ) в нічний час є фактором ризику розвитку серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень [2, 3, 8]. Одним із факторів, що визначають несприятливий прогноз у хворих ішемічної хвороби серця (ІХС) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) з підвищеною ймовірністю розвитку інфаркту міокарда, інсульту є підвищена середньодобова варіабельність АТ [2, 3, 4, 6]. Останнім часом в набувають поширеності клінічні дані про гіпертрофію правого шлуночка (ПШ), так як він є одним із компонентів ремоделювання серця. В теперішній час набувають поширеності дані про приєднання до гіпертрофії лівого шлуночка правого (бі-вентрикулярна гіпертрофія) [17]. Доведено переважання даного типу ремоделювання у хворих на ГХ [17]. Визначення особливостей ремоделювання серця, типів циркадних ритмів артеріального тиску, їх взаємозв'язок є актуальною проблемою кардіології.

Метою дослідження було визначення залежності хронотропної активності серця, його ремоделювання, варіабельності серцевого ритму від типів циркадних ритмів артеріального тиску у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 126 хворих на ІХС у поєднанні з ГХ. Клінічна характеристика даних хворих: 104 (82,5 %) хворих із 126 мали стабільну стенокар-

дію напруження, в тому числі 39 (30,9 %) – II функціонального класу (ФК), 65 (51,6 %) – III ФК. 22 (17,5 %) з ІХС у вигляді кардіосклерозу атеросклеротичного з серцевою недостатністю, в тому числі 9 (7,1 %) у поєднанні з порушенням ритму. ГХ II ст. була супутнім захворюванням у 79 (62,7%) хворих із 126, ГХ III ст., постінфарктним кардіосклерозом – у 47 (37,3%). У 35 (27,7 %) хворих із 126 визначили порушення ритму і провідності серця, в тому числі пароксизмальну фібриляцію передсердь - у 10 (7,9 %), постійну фібриляцію передсердь - у 8 (6,3 %), надшлуночкову екстрасистолію – у 4 (3,2 %), шлуночкову екстрасистолію – у 3 (2,4 %), шлуночкову бігемінію – у 2 (1,6 %) , поєднання політопної шлуночкової і надшлуночкової екстрасистолії – у 8 (6,3 %). ХСН визначали за критеріями та класифікацією Українського наукового товариства кардіологів (2007): у 69 (54,8 %) хворих із 126 спостерігалася ХСН I ст. за М.Д. Стражеском, В.Х. Василенком, II функціонального класу (ФК) за Нью-Йоркською асоціацією кардіологів; у 50 (39,6 %) - СН II А, ФК III; у 4 (3,2 %) - СН II Б, ФК III; у 3 (2,4 %) - СН III, ФК IV. Вік досліджених $59,33 \pm 0,71$; 7,96; 57,93-60,74 ($M \pm SEM$; SD; 95% CI), максимум – 74, мінімум – 43 роки. За статтю - 91 (72,2 %) чоловіків та 35 (27,8 %) жінок.

У хворих на ІХС у поєднанні з ГХ відмічали наступні типи циркадних ритмів АТ (табл. 1).

Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 ВДНЗУ "УМСА" на тему «Значення прозапальних, проаритмічних, дисметаболических факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування» (№ державної реєстрації 0106U001649).

Таблиця 1
Розподіл типів циркадних ритмів АТ у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ

Хворі на ІХС у поєднанні з ГХ в залежності від типів циркадних ритмів АТ:							
систоличного				діастолічного			
«dipper»	«non-dipper»	«over dipper»	«night-peaker»	«dipper»	«non-dipper»	«over dipper»	«night-peaker»
53 (42,1 %)	47 (37,3 %)	10 (7,9 %)	16 (12,7%)	57 (45,2%)	34 (27 %)	24 (19,1 %)	11 (8,7 %)

Комплексне ультразвукове обстеження серця проводили з використанням апарату «Sim-5000 plus» з механічним датчиком 3,5 МГц у положенні хворого на лівому боці за загальноприйнятою методикою [1]. Визначали морфо-функціональний стан серця та геометричні типи ЛШ [1, 4, 10, 12, 13, 16].

Цілодобове моніторування електрокардіограми та АТ проводилось за допомогою амбулаторного моніторування за системою «Кардіотехніка 4000АТ», «Кардіотехніка 04-АД-3» («ИНКАРТ», Росія) з реєстрацією трьох модифікованих відведень, близьких до V4, V6 та Y [2, 5].

Згідно з рекомендаціями Комітету експертів Європейського товариства кардіологів і Північноамериканських суспільства кардіостимуляції і електрофізіології

оцінювали вегетативний баланс за часовими та спектральними показниками варіабельності серцевого ритму [18].

Статистичний аналіз отриманих результатів включав дисперсійний аналіз (ANOVA), Kruskal-Wallis аналіз рангів, Mann-Whitney U (MW), хі-квадрат тест [9], точного методу Фішера (за програмою Statistica for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004).

Результати та їх обговорення

У хворих на ІХС у поєднанні з ГХ з «over dipper» та «dipper» систолічними артеріальними типами встановлено значне збільшення рівня максимальної ЧСС, хронотропного резерву вдень та КДР ЛП (табл. 2).

Таблиця 2
Співвідношення хронотропної активності серця, його ремоделювання та типів циркадних ритмів систолічного артеріального тиску у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ ($M \pm SEM$, SD; 95% CI; Med; Q)

Показники	Групи хворих на ІХС у поєднанні з ГХ в залежності від типів циркадних ритмів систолічного артеріального тиску:			
	Dipper (підгрупа 1) (n=53)	Non-dipper (підгрупа 2) (n= 47)	Over dipper (підгрупа 3) (n=10)	Night-peaker (підгрупа 4) (n=16)
Максимальна ЧСС вдень	124,5 \pm 4,57; 28,93; (115,25-133,75); 123; (106,25-135,75); параметричний за Pks=0,13; Pkw1~2~3~4=0,005; Pkw1~2~3=0,008; PMW1~2=0,032; PMW1~4=0,024	110,57 \pm 3,33; 19,68; (103,8-117,33); 109; (100-119); параметричний за Psw=0,138; PANOVA=0,018; Pkw2~3~4=0,018; PMW2~3=0,009	133 \pm 6,45; 19,36; (118,11-147,86); 139; (120-145); непараметричний за Psw=0,024; PMW3~4=0,018	104,42 \pm 5,86; 20,3; (91,52-117,32); 106; (86,25-112,3); параметричний за Psw=0,392
Хронотропний денний резерв	67,03 \pm 3,69; 23,38; (59,54-74,5); 63; (50,25-80,5); параметричний за Pks=0,2; PANOVA=0,004; P~=0,306; гомогенний	52,51 \pm 2,38; 14,09; (47,67-57,36); 52; (42-61); параметричний за Psw=0,136; P°2~3=0,02; P°2~3=0,024	79,77 \pm 5,35; 16,05; (67,44-92,12); 81; (67,5-92); параметричний за Psw=0,636; P°3~4=0,025; P°3~4=0,029	50,92 \pm 4,38; 15,17; (41,28-69,56); 52; (34,25-64); параметричний за Psw=0,073
КДР ЛП, см	3,87 \pm 0,09; 0,61; (3,68-4,07); 3,8; (3,55-4,2); параметричний за Pks=0,056; PANOVA=0,049; P~=0,028; негомогенний	3,5 \pm 0,12; 0,72; (3,26-3,74); 3,5; (3,05-4); параметричний за Psw=0,120	3,88 \pm 0,14; 0,44; (3,56-4,19); 3,95; (3,58-4,25); параметричний за Psw=0,505	3,82 \pm 0,1; 0,38; (3,6-4,04); 3,9; (3,65-4,03); параметричний за Psw=0,285

Примітки: M – середня, SEM – стандартна похибка, SD – стандартне відхилення, 95% CI – 95% довірчі інтервали для середньої, Med – медіана, Q – нижні та верхні квартилі. P kw 1~2~3 – різниця між групами за даними тесту Kruskal-Wallis (kw). PMW – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохвибіркового t тесту Ст'юдента – тест Mann-Whitney (MW), PANOVA – за даними дисперсійного аналізу варіабельностей з лінійним характером розподілу (ANOVA). Pks – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Kolmogorov-Smirnov, Psw – за Shapiro-Wilk. P~ – за тестом Levene, P° – різниця між групами за даними однофакторного дисперсійного аналізу з множинними тестами порівнянь за критерієм Tukey HSD. P°° – різниця між групами за даними однофакторного дисперсійного аналізу з множинними тестами порівнянь за критерієм Bonferroni.

Стенокардія напруги стабільна, II та III ФК частіше спостерігалася на фоні ГХ III ст. з постінфарктним кардіосклерозом ніж з ГХ II ст. (табл. 3).

Таблиця 3
Залежність проміж клінічною формою ІХС у поєднанні з ГХ від стадії ГХ

Групи досліджених в залежності від стадії ГХ:	Клінічна форма ІХС у поєднанні з ГХ:	
	стенокардія напруження стабільна, II та III ФК (n=104)	кардіосклероз атеросклеротичний з серцевою недостатністю та/або порушенням ритму (n=22)
II ст. (n=79)	58 (*73,4 %, **56,9 %, ***46,0 %)	21 (*26,6 %, **87,5 %, ***16,7 %)
III ст. (n=47)	44 (*93,6 %, **43,1 %, ***34,9 %)	3 (*6,4 %, **12,5 %, ***2,4 %)

Примітки: * - відсоток від досліджених від стадії ГХ (за строкою), ** - відсоток від кількісної характеристики хворих в залежності від клінічної форми ІХС у поєднанні з ГХ (за стовпчиком), *** - відсоток від кількісної сумарної характеристики залежності проміж клінічною формою ІХС у поєднанні з ГХ та стадією ГХ.

Значимість різниці проміж клінічною формою ІХС у поєднанні з ГХ та стадією ГХ за даними χ^2 – квадрат за

Пірсоном, відношення вірогідностей, асоціації лінійного через лінійне, точним методом Фішера (табл. 4).

Таблиця 4
Дані за значимість різниці проміж клінічною формою ІХС у поєднанні з ГХ в залежності від стадії ГХ за χ^2 -квадрат тестами

Показники	Значення	df	Значимість (двобічна)	Достовірність за точним методом Фішера (двобічна)
χ^2 -квадрат за Пірсоном	7,798	1	0,005	
Відношення вірогідностей	8,897	1	0,003	
Спадкоємність корекції	6,543	1	0,011	
точний тест Фішера				0,005
Асоціація лінійного через лінійне	7,736	1	0,005	

За типом ремоделювання серця хворі на ІХС у поєднанні з ГХ розподілились таким чином: лівошлуно-

чковий - у 3 (2,4%) із 126, бівентрикулярний – у 43 (34,1%) із 126, бівентрикулярний з дилатацією обох шлуночків – у 77 (63,5%) із 126 (рис. 3.4).

У дослідженій групі відмічали наступні геометричні типи за ступенем ремоделювання ЛШ: ексцентрична гіпертрофія у 89 (70,63%) хворих, концентрична гіпертрофія – 27 (21,43%), концентричне ремоделювання – 10 (7,94%), що підтверджується іншими дослідниками [4]. В даний час встановлено, що не тільки збільшення маси міокарда ЛШ, але й тип його геометричних змін визначають ризик виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ. Переважання ексцентричної гіпертрофії обумовлено збільшенням після інфаркту міокарду розміру ЛШ, що призводить до об'ємного перевантаження серця та супроводжується розвитком адаптивної тоногенної дилатації, наростанням м'язової маси без потовщення стінки ЛШ [4, 6, 13, 16].

Виділення типів ремоделювання ЛШ має велике практичне значення, так як визначає перебіг, прогноз і вибір тактики лікування.

У хворих на ІХС у поєднанні з ГХ з «dipper» та «over dipper» діастолічними артеріальними типами встановлено значне збільшення середнього значення потужності у діапазоні низьких частот за добу та вдень (табл. 5).

Таблиця 5
Співвідношення особливостей варіабельності серцевого ритму та типів циркадних ритмів діастолічного артеріального тиску у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ ($M \pm SEM$, SD; 95% CI; Med; Q)

Показники	Групи хворих на ІХС у поєднанні з ГХ в залежності від типів циркадних ритмів діастолічного артеріального тиску:			
	Dipper (підгрупа 1) (n=57)	Non-dipper (підгрупа 2) (n=34)	Over dipper (підгрупа 3) (n=24)	Night-peaker (підгрупа 4) (n=11)
1	2	3	4	5
Середнє значення потужності у діапазоні низьких частот за добу, ms^2	670,13 \pm 87,26; 337,95; (482,98-857,29); 751; (304-981); параметричний за Psw=0,054; PANOVA=0,044; P [*] =0,06; гомогенний	359,67 \pm 63,13; 218,69; (220,72-498,62); 371,5; (192,75-553,5); параметричний за Psw=0,228	588,67 \pm 102,87; 308,59; (351,46-825,88); 592; (289,5-863,5); параметричний за Psw=0,609	239,33 \pm 35,8; 62,01; (85,29-393,38); 238; (178-270); параметричний за Psw=0,964
Середнє значення потужності у діапазоні низьких частот вдень, ms^2	646,8 \pm 100,56; 389,46; (431,12-862,48); 719; (197-981); непараметричний за Psw=0,036; Pkw1~2~3=0,01 PMW1~4=0,007	318 \pm 53,07; 183,84; (201,19-434,81); 384; (179-457); непараметричний за Psw=0,114;	546,44 \pm 89,21; 267,63; (340,72-752,17); 567; (299,5-735); параметричний за Psw=0,792; PANOVA=0,036; P [*] =0,078; гомогенний	191,67 \pm 51,86; 89,86; (-31,55-414,88); 230; (89-243); параметричний за Psw=0,277

Примітки: M – середня, SEM – стандартна похибка, SD – стандартне відхилення, 95% CI – 95% довірчі інтервали для середньої, Med – медіана, Q – нижні та верхні квартилі. P kw 1~2~3 – різниця між групами за даними тесту Kruskal-Wallis (kw). PMW – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохвибіркового t тесту Ст'юдента – тест Mann-Whitney (MW), PANOVA – за даними дисперсійного аналізу варіабельностей з лінійним характером розподілу (ANOVA). Psw – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro-Wilk. P^{*} – за тестом Levene, P^{*} – різниця між групами за даними однофакторного дисперсійного аналізу з множинними тестами порівнянь за критерієм Tukey HSD. P[∞] – різниця між групами за даними однофакторного дисперсійного аналізу з множинними тестами порівнянь за критерієм Bonferroni.

Спостерігається збільшення середнього значення високочастотного компоненту спектра в нормованих одиницях вдень у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ з «night-peaker» та «dipper» діастолічними артеріальними типами ($M \pm SEM$, SD; 95% CI; Med; Q - $32,33 \pm 1,86$ %; 3,21; 24,35-40,32; 31; 30-33,5; параметричний за Shapiro-Wilks $P_{sw}=0,298$ та $23,93 \pm 3,54$ %; 13,7; 16,34-31,52; 22; 15-26; непараметричний за $P_{sw}=0,026$; $P_{kw1-2-3}=0,01$; $PMW1-4=0,012$), в порівнянні з «non-dipper» та «over dipper» ($16,67 \pm 2,79$ %; 9,67; 10,52-22,81; 17,5; 12,25-22; параметричний за $P_{sw}=0,2$; $PANOVA=0,025$; $P^*=0,374$; гомогенний; $P^2-4=0,016$; $P^{\circ 2-4}=0,019$ та $22,44 \pm 3,27$ %; 9,79; 14,91-29,98; 22; 13,5-29; параметричний за $P_{sw}=0,479$). Середнє значення всіх 5-ти хвилинних стандартних відхилень вдень збільшено в типах «over dipper» та «dipper» ($48,67 \pm 3,46$ мс; 10,37; 40,69-56,64; 47; 41-56,5; параметричний за $P_{sw}=0,332$; $PANOVA=0,034$; $P^*=0,466$; гомогенний; $P^2-3=0,047$ та $46,53 \pm 4,09$ мс; 15,86; 37,75-53,32; 48; 31-60; непараметричний за $P_{sw}=0,248$), на відмінну від «non-dipper» та «night-peaker» ($32 \pm 4,69$ мс; 16,21; 21,69-42,3; 37; 26-43; непараметричний за $P_{sw}=0,005$; $P_{kw1-2-3}=0,018$ та $36 \pm 4,73$ мс; 8,18; 15,67-56,33; 38; 27-40,5; параметричний за $P_{sw}=0,593$).

Надмірне зниження АТ в нічний період призводить до гіперперфузії і виникнення міокардіальної ішемії [6, 7, 14]. Хронічна ішемія міокарда сприяє прогресуванню кардіосклерозу, особливо у хворих з наявністю гіпертрофією ЛШ, що призводить до структурної неоднорідності серця. Встановлено, що різкий підйом АТ вранці, підвищення судинного тонуусу і в'язкості крові, збільшує потреби міокарда в кисні, обумовлені активацією нейрогормональних систем, зокрема симпатoadреналової (САС) і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем [7, 15]. При цьому виявлено, що вираженість перерахованих зрушень залежить від ступеня нічного зниження АТ. Показано, що у пацієнтів з «over dipper» відзначається більш виражена активація нейрогормональних систем в ранкові години в порівнянні з особами, що мають «dipper» [2, 3, 15]. Підвищення активності САС в ранковий час сприяє зниженню порогу збудливості і підвищенню автоматизму кардіоміоцитів, виникнення дисперсії періодів рефрактерності і підвищення потреби в кисні [11].

Висновки

1. Індивідуальними особливостями морфофункціонального стану у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою є такі типи ремоделювання, як лівошлуночковий та бівентрикулярний, який має різний ступінь ремоделювання за вираженістю гіпертрофії та дилатації обох шлуночків, в тому числі до 2,6 см та більше. Структурні зміни лівого шлуночка представлено концентричним ремоделюванням, ексцентричною та концентричною гіпертрофією

2. У хворих на ІХС у поєднанні з ГХ з «over dipper» та «dipper» систолічними артеріальними типами встановлено значне збільшення рівня максимальної частоти серцевих скорочень, хронотропного резерву вдень та кінцево-діастолічного розміру лівого передсерця.

3. У хворих на ІХС у поєднанні з ГХ з «dipper» та «over dipper» діастолічними артеріальними типами

встановлено значне збільшення середнього значення потужності у діапазоні низьких частот за добу та вдень, «night-peaker» та «dipper» - середнього значення високочастотного компоненту спектра в нормованих одиницях вдень.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати мають свій подальший розвиток для індивідуального підбору лікування в залежності від типів ремоделювання серця та циркадних ритмів артеріального тиску, стадії супутньої гіпертонічної хвороби.

Література

1. Абдуллаев Р. Я. Клиническая эхокардиография при ишемической болезни сердца / Р. Я. Абдуллаев. - Х.: Факт, - 2001. - 240 с.
2. Кобалава Ж. Д. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская. - М., - 1999. - 134 с.
3. Кобалава Ж. Д. Особенности утреннего подъема артериального давления у больных гипертонической болезнью с различными вариантами суточного ритма / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, В. С. Моисеев // Кардиология. - 1997. - № 6. - С. 23 - 26.
4. Козина А. А. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А. А. Козина, Ю. А. Васюк, Е. Н. Ющук. [и др.] // Артер. гипертензия. - 2003. - Т. 9, № 4. - С. 21 - 27.
5. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование / Макаров Л. М. - М. Медпрактика, 2000. - 217 с.
6. Особенности ремоделирования у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от степени среднесуточной вариабельности артериального давления / С. Б. Шустов, А. Б. Барсуков, М. А. Аль-Язиди [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2002. - № 8(2). - С. 54 - 57.
7. Попов В. В. Вариабельность сердечного ритма: возможности применения в физиологии и клинической медицине / В. В. Попов, Л. Н. Фрицце // Укр. мед. часопис. - III/IV, 2006. - № 2 (52). - С. 24 - 36.
8. Прогноз больных ишемической болезнью сердца - клинико-инструментальные аспекты / И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, О. И. Морозова [и др.]. - Пенза: ЭЛМА, - 2002. - С. 21 - 30.
9. Славин М. Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / Славин М. Б. - М.: Медицина, - 1989. - 304 с.
10. Струтынский А. В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация / А. В. Струтынский. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 208 с.
11. Шляхто Е. В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Артериал. Гипертензия. - 2003. - № 9 (3). - 81 - 88.
12. Devereux R. B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method / R. B. Devereux, N. Reichek // Circulation. - 1977. - Vol. 55. - P. 613 - 618.
13. De Simone G. Concentric or eccentric hypertrophy: how clinically relevant is the difference? / G. De Simone // Hypertension. - 2004. - Vol. 43. - P. 714.
14. Factors affecting the nocturnal decrease in blood pressure; a community-based study in Ohasama / Y. Imai, A. Nishiyama, T. Ohkudo [et al.] // J Hypertens. - 1997. - Vol. 15. - P. 827 - 838.
15. Muller J. E. Circadian variation and cardiovascular disease / J. E. Muller, G. H. Toftler // North Engl J Med. - 1991. - Vol. 325. - P. 1038 - 1039.
16. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. - 1992. - Vol. 19. - P. 1550 - 1558.

17. Prevalence and clinical correlates of right ventricular hypertrophy in essential hypertension / Cuspidi, Cesare; Negri, Francesca; Giudici, Valentina [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 27, Issue 4. – P. 854 – 860.
18. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17 (3). – P. 354 – 381.

Summary

DEPENDENCE MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF THE HEART ON THE TYPES OF CIRCADIAN RHYTHMS OF ARTERIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE IN COMBINATION WITH HYPERTENSION

Kudrya I. P.

Key words: ischemic heart disease, hypertension, circadian rhythms.

In 126 patients with ischemic heart disease in combination with hypertension determined the prevalence of eccentric hypertrophy and biventricular type remodeling. Average value of the average of all 5-minute standard deviation increase in the types of day «over dipper» and «dipper» patients. In patients with ischemic heart disease in combination with hypertension on «over dipper» and «dipper» systolic blood-types have significant increase in maximum heart rate, chronotropic reserve at day time and end-diastolic size of left atrium. In these patients with «dipper» and «over dipper» diastolic arterial types have a significant increase in the average power in the range of low frequencies for day and night time. Observed increase in the average high-frequency component of the spectrum in normalized units during the day in patients with ischemic heart disease in combination with hypertension with «night-peaker» and «dipper» - diastolic arterial types.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

Матеріал надійшов до редакції 14.04.2010 р.

© Лобунец О.А.

УДК 616.333-008.6-036.22

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ У СТУДЕНТОВ

Лобунец О.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

У роботі проведено дослідження стану ендотеліальної дисфункції шляхом визначення ендотеліну – 1 та оксиду азоту при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ) з супутньою нейроциркуляторною дистонією (НЦД) у студентів. Доведено, що при ГЕРХ має місце ендотеліальна дисфункція, яка проявляється у достовірному (в порівнянні з нормою) підвищенні рівню оксиду азоту, які знаходяться між собою в тісній кореляційній залежності. Водночас з цим була встановлена залежність між особливостями клінічної картини захворювання та стану функції ендотелію. Таким чином, отримані дані дозволяють розглядати дисфункцію ендотелію не тільки як один з механізмів патогенезу ГЕРХ, а й як один з чинників формування при ній супутньої НЦД.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, нейроциркуляторна дистонія, ендотелін - 1, оксид азоту.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) сегодня относится к числу наиболее распространенных заболеваний внутренних органов [3,5, 6]. Ее широкая распространенность, поражение лиц молодого возраста, количество осложнений, резкое ухудшение качества жизни у пациентов, страдающих ей, не выработка единых критериев успешной терапии данного заболевания обуславливают значимость и актуальность исследования данной нозологической единицы [1,8,10]. Еще одной из основных проблем ГЭРБ является формирование внепищеводных проявлений со стороны различных органов и систем, в том числе, со стороны сердечно-сосудистой системы, приводящих у значительной части больных к формированию нейроциркуляторной дистонии (НЦД), механизмы развития которой остаются не до конца изученными [2,4,7,9].

Учитывая это целью нашего исследования стало изучение состояния эндотелиальной дисфункции при ГЭРБ с сопутствующей НЦД у студентов.

Материалы и методы исследования

Для исследования были взяты две группы больных. Первую составили 26 студентов (7 девушек, 19 юношей) в возрасте от 18 до 25 лет, больных ГЭРБ, без сопутствующей патологии со стороны других органов и систем, из которых эрозивная форма ГЭРБ была у 8 человек и не эрозивная у 18. Вторую группу составили 24 студента (18 юношей и 6 девушек) в возрасте от 17 до 25 лет, страдающих ГЭРБ с сопутствующей нейроциркуляторной дистонией, которая у 4 больных была по гипертоническому типу, а у 7 по гипотоническому, у 13 по смешанному. При этом эрозивная форма ГЭРБ отмечалась у 7 человек, а у 17 не эрозивная. Диагноз ГЭРБ и НЦД был поставлен согласно МКБ-10. Контролем служили 15 практически здоровых лиц того же возраста и пола.

Диагноз был подтвержден данными клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований, включая ФГДС и интрагастральную рН-метрию, а также при помощи опросника по скринингу

ГЭРБ, разработанному Институтом терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины (заявка № 2625 от 4 июля 2008 г.).

Диагноз НЦД ставился на основании клинических жалоб, проведения ЭКГ с компьютерной расшифровкой данных, эхокардиографии с цветным доплеровским картированием. У пациентов было получено письменное согласие на обследование.

О состоянии эндотелиальной дисфункции судили по уровню эндотелина-1 и оксида азота. Эндотелин – 1 определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом при помощи стандартного набора реактивов Endotelin -1 Elisa system производство фирмы American Pharma cia biotech (производство Великобритании).

Уровень оксида азота определяли в сыворотке крови спектро-фотометрическим методом Грисса-Илосвая с сульфаниловой кислотой и 1-нафтиламином. Ультразвуковое исследование и эхокардиографию проводили методом имперсональной доплерографии с цветным картированием, выполняемой на ультразвуковом аппарате «ULTIMA PRO-30» (производство Украина).

Функцию миокарда оценивали по ряду показателей, основными из которых были ударный объем (УО) и фракция выброса (ФВ). Из апикального 4-камерного доступа с помощью метода «площадь - длина» определяли площадь полости левого желудочка (А) и его длину (L). Объем вычислялся по формуле: $V = (8 \times A^2) / 3h \times L = 0,85 \times A^2 / L$.

Дальнейший расчет гемодинамических показателей проводился по формулам: $УО = КДО - КСО$, $МОК = УО \cdot ЧСС$, $ФВ = (КДО - КСО) / КДО$, где КДО - конечный диастолический объем, КСО - конечный систолический объем, МОК - минутный объем кровотока, ЧСС - частота сердечных сокращений. Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) оценивали по формуле: $ОПСС = АДср \cdot 80 / МОК$, $АДср = (АДсис + 2 \cdot АДдиа) / 3$, где АД - артериальное давление. Сердечный индекс (СИ) оценивали по формуле: $СИ = МОК / S$, где S – площадь поверхности тела. Тип гемо-

динамики оценивали по общепринятым рекомендациям: гиперкинетический - СИ более $3,5 \text{ л/мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$, эукинетический - СИ от $3,5$ до $2,2 \text{ л/мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$, гипокинетический - СИ менее $2,2 \text{ л/мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$.

О состоянии желудочной секреции судили при помощи интрагастральной pH-метрии, выполненной на аппарате ИКЖ-2 (производство Украина), по стандартной методике. ФГДС проводили при помощи фиброгастроудоденоскопа XR-20 фирмы «Olympus» (производство Японии).

Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики с применением стандартных программ корреляционного анализа с вычислением средне арифметических величин: \bar{M} , m , δ . Достоверность показателей оценивали по t-критерию Стьюдента. Разницу считали достоверной при $p < 0,05$. Для установления взаимосвязи между показателями применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции r и оценкой его достоверности.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что у больных обеих клинических групп отмечается повышение эндотелина-1, в среднем, до $2,2 \pm 0,12 \text{ пмоль/л}$ (при норме $1,58 \pm 0,16 \text{ пмоль/л}$), при одновременном достоверном снижении оксида азота до $1,21 \pm 0,05 \text{ пг/мл}$ (при норме $2,43 \pm 0,06 \text{ пг/мл}$), (см. табл.1). Одновременно с этим было установлено, что в группе больных с сопутствующей НЦД показатели эндотелина-1 составили $2,5 \pm 0,11 \text{ пмоль/л}$, в то время как при ГЭРБ без сопутствующей патологии $2,0 \pm 0,12 \text{ пмоль/л}$. Показатели оксида азота при ГЭРБ с сопутствующей НЦД составили $1,02 \pm 0,04 \text{ пг/мл}$, а при ГЭРБ без сопутствующей патологии $1,5 \pm 0,05 \text{ пг/мл}$ (см. табл.1).

Таблица 1
Показатели функции эндотелия при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с сопутствующей и без сопутствующей нейроциркуляторной дистонии у студентов

Показатель	Группы больных		Контроль	Значения p
	ГЭРБ	ГЭРБ с НЦД		
Эндотелин, пмоль/л	$2,0 \pm 0,12$	$2,5 \pm 0,11$	$1,58 \pm 0,16$	$p_1 > ,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Оксид азота, пг/мл	$1,5 \pm 0,05$	$1,02 \pm 0,04$	$2,43 \pm 0,06$	$p_1 < ,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примечание:

p_1 – степень достоверной разницы между группой больных с ГЭРБ и нормой;

p_2 – степень достоверной разницы между группой больных с ГЭРБ с сопутствующей НЦД;

p_3 – степень достоверной разницы между группами больных.

Вместе с тем было отмечено, что наименьшее содержание оксида азота, хотя и недостоверное, отмечалось у больных с НЦД по гипотоническому типу, в то время как показатели эндотелина-1 у них были ниже, чем у больных с НЦД по гипертоническому типу. Также было отмечено, что у пациентов, больных ГЭРБ без сопутствующей патологии, в клинике пре-

валировал кислый рефлюкс, в то время, как у пациентов с сопутствующей НЦД по гипотоническому типу превалировал выраженный щелочной рефлюкс. Вместе с тем было отмечено, что по мере увеличения продолжительности заболевания у пациентов с ГЭРБ снижаются показатели увеличения эндотелина-1 и отмечается более резкое снижение оксида азота. У больных ГЭРБ с сопутствующей НЦД эта закономерность также была выявлена, при чем особо она была выражена у больных с НЦД по гипотоническому типу (уровень эндотелина-1 отмечался в среднем $2,6 \pm 0,11$, а уровень оксида азота $1,0 \pm 0,02$, в то время как у больных с гипертоническим типом эндотелин-1 составлял $2,3 \pm 0,11$, а оксид азота $1,2 \pm 0,04$).

Полученные результаты, свидетельствуют о том, что эндотелиальная дисфункция, нарушая кровообращение, способствует с одной стороны расслаблению нижнего пищеводного сфинктера (НПС), а с другой стороны создает условия для формирования нейроциркуляторной дистонии, которая в свою очередь, способствует дальнейшему нарушению функции сосудов и кровоснабжению пищевода и желудка и ослаблению деятельности НПС, замыкая тем самым порочный круг.

Таким образом, эндотелиальную дисфункцию можно рассматривать не только как один из факторов в патогенезе ГЭРБ, но и как один из механизмов, приводящих к формированию при ней нейроциркуляторной дистонии.

Выводы

1. Показано, что при ГЭРБ отмечается выраженная эндотелиальная дисфункция проявляющаяся в достоверном повышении эндотелина-1 и снижении оксида азота, находящихся между собой в тесной к зависимости.

2. Установлено, что при сопутствующей НЦД утяжеляется не только клиника основного заболевания ГЭРБ, но и более выраженные изменения со стороны функции эндотелия, особенно у пациентов с НЦД по гипотоническому типу.

3. Выявленные изучения свидетельствуют о роли эндотелиальной дисфункции, как в механизмах формирования ГЭРБ, так и сопутствующей при ней НЦД.

Перспектива дальнейших исследований состоит в том, что изучения состояния эндотелиальной дисфункции при ГЭРБ будут способствовать улучшению методов ее комплексной терапии, а также профилактике формирования при ней сопутствующей нейроциркуляторной дистонии.

Литература

1. Бабак О.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Стратегия поддерживающей терапии / Бабак О.Я. // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №4 (12) – С. 8 – 10.
2. Каменир В.М. Роль азота оксида и мелатонина в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Каменир В.М. // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №2. – С. 125 – 129.
3. Кендзерская Т.Б., Христич Т.Н., Пухлина О.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: старая проблема – новые акценты / Кендзерская Т.Б., Христич Т.Н., Пухлина О.С. // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2008. – №4. – С. 8 – 18.
4. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Кардиальные, бронхопульмональные и отофарингиальные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. // Экспер. и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – №3. – С. 27 – 35.

5. Лазебник Л.Б. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: проблемы и решения / Лазебник Л.Б. // Терапевтический архив. – 2008. – №2. – С. 5 – 11.
6. Осадчук М.Н. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Осадчук М.Н., Калинин А.В., Липатова Т.Е., и др. // Рос. журн. гастроэнтер, гепатол, колопроктол., – 2007. – №3. – С. 35 – 39.
7. Опарин А.А., Лобунец О.А. Особенности оксидативного стресса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с учетом клинического течения заболевания у лиц молодого возраста /Опарин А.А., Лобунец О.А. // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. –№1. – С. 107 – 100.
8. Ткач С.М. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением / Ткач С.М. // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №1. – С. 46 – 49.
9. Assimakopoulos S.F., Thonopoulos K.C., Louvros E., Theocharis G. Changes in the prevalence of upper gastrointestinal tract diseases in patients referred for endoscopy during the last fifteen years. / Assimakopoulos S.F., Thonopoulos K.C., Louvros E., Theocharis G. // Gnt. – 2007. – № 56 (Suppl. 3). – P. 202.
10. Konturek S.J. Lokolization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract / Konturek S.J.,Konturek P.C., Brazozowski J. // J. Physiol. Pharmacol. – 2007. – №57. – Suppl. 3 – P. 381 – 405.

Summary

STATE OF FUNCTION ENDOTELIYA AT GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH CONCOMITANT NEUROCIRCULATORY DYSTONIA AT STUDENTS

Lobunez O. A.

Key words: gastroesophageal reflux disease, neurocirculatory dystonia, endothelin - 1, nitric oxide

In this work we study the condition of endothelial dysfunction by determining endothelin - 1 and nitric oxide with gastroesophageal reflux disease (GERD) and concomitant neurocirculatory dystonia (NCD) of the students. Shown that GERD occurs when endothelial dysfunction, which manifests itself in significantly (compared with the norm) increase nitric oxide, are together in close correlation. In parallel was established between clinical features of disease and the function endotelija. Thus, these data allow us to consider endothelial dysfunction not only as one of the mechanisms of the pathogenesis of GERD, but also as a factor in formation with her NCD.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv

Матеріал надійшов до редакції 01.02.2010 р.

@ Перепадя С.В., Жуков В.И., Зайцева О.В., Моисеенко А.С., Перепадя О.В.
УДК 616.351-006-089

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ОБМЕНА МЕДИАТОРНЫХ АМИНОКИСЛОТ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Перепадя С.В., Жуков В.И., Зайцева О.В., Моисеенко А.С., Перепадя О.В.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

У хворих (n=81) на колоректальний рак (КРР) різної локалізації та стадії (II-IV) пухлинного процесу в порівнянні із групою умовно здорових донорів (n=18) досліджено в сироватці крові вміст гальмівних (гліцин, таурин, γ-аміномасляна кислота (ГАМК)) й збуджуючих (глутамат, аспартат) медіаторних амінокислот, а також динаміку показників метаболічно спряженої системи ГАМК-глутамат в залежності від стадії розвитку пухлинного процесу до та після відповідного лікування. Встановлено значне зниження кількості гальмівних і збільшення концентрації збуджуючих ЦНС медіаторів, що свідчить про посилення катаболічних процесів, значну напругу захисно-приспосованих механізмів в організмі хворих. Показники нейромедіаторної системи ГАМК-глутамат можуть бути надійним критерієм ефективності патогенетичного лікування хворих на КРР.

Ключові слова: колоректальний рак, гальмівні та збуджуючі медіаторні амінокислоти.

В настоящее время большинство ученых отмечают, что в механизмах развития канцерогенеза одним из ведущих процессов является нарушение кооперативного взаимодействия интегративных систем обеспечения гомеостаза организма, а именно нервной, гормональной, иммунной и регуляторных систем тканеспецифического контроля метаболических процессов в клеточных структурах [1,3,4,6,7,9]. Известно, что регуляторные механизмы интегративных систем тесно сопряжены с медиаторными аминокислотами, принимающими участие в поддержании метаболического динамического постоянства и целостности организма на оптимальном уровне, а также обеспечивающими надежность функционирования органов и систем в условиях адаптации и напряжения защитно-приспособительных реакций [2,8].

Согласно современным представлениям, в основе сложной функциональной организации центральной нервной системы (ЦНС) лежит тонкое взаимодействие между двумя основными процессами нервной деятельности – возбуждением и торможением. Как возбуждение, так и торможение в ЦНС обеспечивается химическими нейротрансмиттерами, способными взаимодействовать с соответствующими рецепторными образованиями нейрональных мембран. Состояние медиаторных процессов и постоянное взаимодействие между ними имеет принципиальное значение для обеспечения гомеостаза организма и его адаптации к меняющимся внешним и внутренним факторам на основе принципа системно-антисистемного кооперативного взаимодействия. Нарушение такой сопряженной работы может приводить к развитию патологии не только со стороны ЦНС, но и других систем организма, в том числе и развитию опухолевого процесса [1]. Среди нейротрансмиттеров наряду с ацетилхолином, нейропептидами и моноаминами (адреналин, серотонин, норадреналин, дофамин, гистамин и др.) важное место принадлежит нескольким нейромедиаторным аминокислотам, одни из которых рассматриваются как возбуждающие (глутамат, аспартат), другие – как тормозные медиаторы ЦНС (глицин, таурин, γ-аминomásляная кислота (ГАМК)) [2,8,10].

Целью работы явилось изучение содержания в сыворотке крови больных колоректальным раком ме-

диаторных аминокислот и обоснование их прогностической роли в патогенезе формирования данного заболевания.

Материалы и методы исследования

Обследовано и проведено лечение 81 больного колоректальным раком (КРР) в возрасте от 40 до 73 лет. В зависимости от локализации опухоли больные были распределены следующим образом: рак прямой кишки (РПК) – 37 больных (20 мужчин; 17 женщин); рак поперечно-ободочной кишки (РПОК) – 14 больных (8 мужчин; 6 женщин); рак слепой кишки (РСлК) – 16 больных (9 мужчин; 7 женщин) и рак сигмовидной кишки (РСигК) – 14 больных (8 мужчин; 6 женщин). Следует отметить, что из всех обследованных больных первая (I) стадия опухолевого процесса не была выявлена. РПК со второй (II), третьей (III) и четвертой (IV) стадиями заболевания был установлен соответственно у 8, 21 и 8 больных. РПОК с II стадией не выявлен, тогда как у 6 больных определялась III стадия и у 8 – IV стадия опухолевого процесса. РСлК III стадии обнаружен у 9; IV стадии – у 7 больных. РСигК III стадии установлен у 8; IV стадии – у 6 больных. Больных с II стадией опухолевого процесса не было выявлено при РПОК, РСлК и РСигК. Группу сравнения (n=18) представляли условно здоровые доноры аналогичного возраста и пола. Все больные находились на стационарном лечении в отделениях Харьковского областного онкологического центра.

Программа исследования предусматривала определение в сыворотке крови больных РПК и условно здоровых доноров содержания тормозных медиаторных аминокислот – ГАМК, глицин, таурин и возбуждающих – глутамат, аспартат. Для идентификации аминокислот использовался метод ионообменной хроматографии на ионитах. Регистрация и определение количественного содержания аминокислот осуществлялись на автоматическом анализаторе аминокислот Т339 (Чехословакия) при сравнении полученных результатов со стандартными калибровочными графиками концентраций растворов аминокислот общепринятым методом по прилагаемой инструкции [5]. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием методов вариационной

статистики с оценкой достоверности различий по Стьюденту-Фишеру.

Результаты и их обсуждение

Исследования выявили выраженные изменения пула свободных плазменных нейротрансмиттеров и их

дисбаланс в условиях развития онкопатологии по сравнению с показателями условно здоровых доноров (табл. 1).

Таблица 1
Динамика содержания медиаторных аминокислот у больных КРР в зависимости от локализации патологического процесса до лечения

Локализация опухоли, группа наблюдения (n=81)	Показатели, М±m (нмоль/мл)				
	Глутамат	Аспартат	ГАМК	Глицин	Таурин
РПК (n=37)	30,84±1,97*	6,20±0,43*	22,46±1,23*	35,16±1,78*	17,36±1,22*
РПОК (n=14)	31,60±2,25*	5,87±0,24*	24,30±1,15*	32,48±2,10*	18,25±1,46*
РСлК (n=16)	27,46±1,18*	6,15±0,32*	21,87±1,52*	37,56±1,84*	19,10±1,37*
РСигК (n=14)	29,26±1,20*	5,43±0,26*	26,14±1,68*	33,42±1,65*	21,40±2,10*
Условно здоровые, группа сравнения (n=18)	22,58±1,35	4,10±0,38	46,73±1,86	51,27±2,14	27,43±1,76

Примечание: * – различия с условно здоровыми достоверные, $p < 0,05$.

В сыворотке крови больных КРР относительно группы сравнения обнаружено повышение уровней возбуждающих медиаторных аминокислот глутамата, аспартата и снижение концентрации тормозных медиаторных аминокислот – ГАМК, глицина, таурина. Так, содержание глутамата и аспартата увеличилось при РПК соответственно на 36,6% и 51,2%; при РПОК – 39,9% и 43,2%; при РСлК – 21,6% и 50,0%; при РСигК – 29,6% и 32,4%. Концентрации ГАМК и глицина снижались при всех формах злокачественного роста на 52,0% и 31,4%; 48,0% и 36,6%; 53,2% и 26,7%; 44,1% и 34,8%, соответственно у больных РПК, РПОК, РСлК и РСигК. Концентрация таурина в сыворотке крови больных в условиях развития РПК, РПОК, РСлК и РСигК снижалась на 36,7%; 33,5%; 30,4% и 22,0%. Локализация опухолевого процесса практически не влияла на динамику содержания нейромедиаторных аминокислот, отличия во всех случаях были статистически недостоверными среди общей группы больных КРР. Не обнаружено изменений в уровнях и динамике концентраций медиаторных аминокислот среди мужчин и женщин.

Наблюдаемая картина уровней медиаторных аминокислот может быть связана с глубокой перестройкой метаболизма у больных КРР, развитием дефицита энергообеспеченности тканей и нарушением сопряженности взаимодействия при этом процессов возбуждения и торможения, что является следствием срыва защитно-приспособительных механизмов обеспечения гомеостаза.

Наиболее существенные сдвиги определялись в энергетически взаимосвязанной метаболической системе ГАМК-глутамат. Свидетельством тому являлось снижение во всех группах больных КРР метаболичес-

кого коэффициента ГАМК/глутамат. Так, при РСигК он был равен 0,89; при РСлК – 0,80; при РПОК – 0,77 и при РПК – 0,73, тогда как у группы условно здоровых пациентов он составлял 2,07. Для аспартата, глицина, таурина эти изменения были аналогичными, но менее выраженными.

Изучение состояния метаболически сопряженной нейромедиаторной системы ГАМК-глутамат у больных КРР выявило значимую зависимость от стадии развития и степени тяжести болезни (табл. 2). В условиях прогрессирования опухолевого процесса концентрация глутамата в сыворотке крови увеличивалась, тогда как для ГАМК наблюдалось ее значительное снижение. Расчет метаболического коэффициента ГАМК/глутамат до лечения пациентов при II; III и IV стадиях болезни соответствовал значениям 0,96; 0,83 и 0,71. После проведенного адекватного патогенетического лечения наблюдался рост данного показателя до значений 1,51; 1,36 и 1,08. Обращает на себя внимание факт весомого отличия значений метаболического коэффициента ГАМК/глутамат у группы больных КРР и условно здоровых как до, так и после лечения. Необходимо отметить, что изменения концентраций глутамата у больных до и после лечения были статистически недостоверными, тогда как уровень ГАМК значительно повышался в процессе патогенетического лечения. Из этого следует, что увеличение метаболического коэффициента ГАМК/глутамат происходит в основном за счет увеличения содержания в сыворотке крови ГАМК и свидетельствует об усилении и активации защитно-приспособительных механизмов в организме, особенно при II и III стадиях развития опухолевого процесса.

Таблица 2
Динамика метаболически сопряженной системы ГАМК-глутамат у больных КРР в зависимости от стадии развития опухолевого процесса до и после соответствующего лечения

Стадия болезни, группа наблюдения	Показатели, М±m (нмоль/мл)			
	Глутамат		ГАМК	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
II-стадия	27,34±1,84*	25,69±1,17*	26,19±2,65*	38,94±1,76*
III-стадия	28,67±2,83*	26,75±1,24*	23,72±1,58*	36,53±2,16*
IV-стадия	30,52±3,37*	27,18±2,48*	21,76±1,65*	29,44±1,68*
Условно здоровые, группа сравнения (n=18)	22,58±1,35		46,73±1,86	

Примечание: * – различия с группой сравнения достоверные, $p < 0,05$.

Выводы

Таким образом, анализ динамики содержания нейромедиаторных аминокислот в сыворотке крови больных КРР позволяет судить о том, что при развитии канцерогенеза наблюдается нарушение процессов, связанных с протеосинтезом. Такое суждение основано на известном правиле: недостаточность хотя бы одной из аминокислот лимитирует использование остальных для синтеза белковой молекулы [5]. При КРР наблюдается значительное снижение количества тормозных медиаторных аминокислот ГАМК, глицина, таурина и повышение концентрации возбуждающих медиаторных аминокислот глутамата, аспартата. Динамика изменения пула плазменных аминокислот у больных при раке толстого кишечника отражает не только нарушение центральных механизмов обеспечения гомеостаза, но и убедительно свидетельствует об усилении катаболических процессов, значительном напряжении защитно-приспособительных механизмов, ведущую роль в которых играет нейроэндокринная система. Метаболически сопряженная нейромедиаторная система ГАМК-глутамат может служить надежным критерием эффективности патогенетического лечения больных КРР и быть прогностически значимым показателем для профилактической оценки состояния гомеостатической функции организма.

Литература

1. Винник Ю.А. Прогностическое значение метаболитов обмена аминокислоты L-триптофана у больных раком толстого кишечника / Ю.А. Винник, С.В. Перепадья, В.И. Жуков, О.В. Зайцева // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип. 2. – С. 93-97.
2. Дамбинова С.А. Нейрорецепторы глутамата / С.А. Дамбинова. – Ленинград: Наука, 1989. – 144 с.
3. Ермолов А.С. Выбор метода хирургического лечения обтурационной непроходимости при опухолях ободочной кишки / А.С. Ермолов, Э.П. Рудин, Д.Д. Оюн // Хирургия. – 2004. – № 2. – С. 4-7.
4. Ефимов Г.А. Осложненный рак ободочной кишки / Г.А. Ефимов, Ю.М. Ушаков. – М.: Медицина, 1984. – 152 с.
5. Зорькин А.А. Метаболические процессы при некоторых экстремальных состояниях / Зорькин А.А., Курцер Б.М., Довжанский А.П. – Кишинев: «Штиинца», 1985. – 246 с.
6. Зюсс Р. Рак: эксперименты и гипотезы / Р. Зюсс, В. Кинцель, Дж. Д. Скрибнер. – М.: Мир. – М.: 1977. – 363 с.
7. Пахомова Г.В. Выбор объема оперативного вмешательства при обтурационной непроходимости ободочной кишки / Г.В. Пахомова, Н.С. Утешев, Т.Г. Подловченко [и др.] // Хирургия. – 2003. – № 6. – С. 55-59.
8. Раевский К.С. Медиаторные аминокислоты / К.С. Раевский, В.Л. Георгиев. – М.: Медицина, 1986. – 238 с.
9. Ткач С.М. Колоректальный рак, распространенность, основные факторы риска и современные подходы к профилактике / С.М. Ткач, А.Ю. Иоффе // Украинский терапевтический журнал. – 2005. – № 2. – С. 83-88.
10. Цыганенко А.Я. Структурно-метаболические механизмы формирования нарушений клеточного и гуморального иммунитета под воздействием детергентов в связи с проблемой охраны водных экосистем / Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Щербань Н.Г. [и др.]. – Харьков, 2001. – С.238-240, 245-249.

Summary

INVESTIGATION OF TRANSMITTER AMINOACIDS EXCHANGE NEUROCHEMICAL ASPECTS IN PATIENTS RECEIVING COLORECTAL CANCER

Perepadya S.V., Zhukov V.I., Zaytseva O.V., Moiseenko A.S., Perepadya O.V.

Key words: colorectal cancer, inhibitory and excitant transmitter aminoacids

In patients (n=81) receiving colorectal cancer with different localization and stages (II-IV) of tumouric process with reference to group of apparently healthy donors (n=18) it was investigated in blood serum contents of inhibitory (glycine, thaurin, γ -aminobutyric acid (GABA)) and excitant (glutamate, aspartat) transmitters and also dynamics of indices of metabolically conjugatic GABA-glutamate system with dependence of tumouric process stage before and after using treatment. It was determined significant decreasing inhibitory transmitters quantity and increasing concentration of central nervous system excitant transmitters it is evidence of the growth of catabolic processes, considerable stress of adaptic mechanisms in patients. Indices of neuromediatoric GABA-glutamate system can be reliable criterium of the efficiency of using pathogenetic treatment for patients receiving colorectal cancer.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Kharkiv National Medical University, Lenin av., 4, Kharkiv, 61022

Матеріал надійшов до редакції 01.02. 2010 р.

@ Ярошевский А.А.

УДК: 616.133.33-004.6-0364-07

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ, СВЯЗАННОГО С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ РЕФЛЕКТОРНЫМИ МЫШЕЧНО-ТОНИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ

Ярошевский А.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

Проведено визначення клініко-неврологічних особливостей головокружіння при рефлекторних больових міотонічних синдромах шийної локалізації. Під спостереженням знаходилося 37 пацієнтів із черв'яльними рефлекторними больовими міотонічними синдромами (цервікалгія, цервікокраніалгія, цервікобрахіалгія). Пацієнтам проведено клініко-неврологічне, вертебро-неврологічне обстеження. Критеріями виключення були хворі на вертеброгенну компресійну корінцеву, спінальну патологію та ураження хребтових артерій. Виявлені особливості головокружіння у даної категорії пацієнтів, які полягають у розвитку атаксії при зміні положення тіла та втриманні прямо стояння, а також поєднання атаксії з вегетативними дисфункціями. Встановлено, що виразність головокружіння залежить від виразності порушень біомеханіки шийного відділу хребта, тривалості існування м'язово-тонічних порушень, а також кількості м'язів, які включені в патологічний процес. Отримані результати дозволили уточнити клініко-неврологічні особливості цервікогенного головокружіння, пов'язаного з м'язово-тонічними порушеннями та зміною біомеханіки шийного відділу хребта

Ключові слова: цервікогенне головокружіння, рефлекторні міотонічні синдроми

Головокружение – одна из наиболее частых жалоб среди пациентов соматического и неврологического профиля. Головокружение является не самостоятельным заболеванием, а симптомом целого ряда болезней. Как минимум 80 заболеваний и состояний, а именно заболевания сердца и сосудов, заболевания крови, эндокринологические и офтальмологические заболевания, отравления, лекарственные интоксикации, травмы головы и шеи, укачивание, а также болезни внутреннего уха и неврологические заболевания могут вызывать головокружения [1, 7, 11, 12].

Причина головокружения – дисбаланс сенсорной информации, поступающей от основных афферентных систем, обеспечивающих пространственную ориентацию – вестибулярной, зрительной и проприоцептивной, а также нарушения центральной обработки информации. Поэтому механизмы поддержания равновесия связаны помимо вестибулярной системы с глазодвигательными ядрами, ретикулярной формацией, спинным мозгом, мозжечком, вегетативной нервной системой, периферической и центральной нервной системами [5, 8, 13].

В последнее время все больше внимания стало уделяться шейному (цервикогенному), или вертеброгенному головокружению [2, 8, 9, 11]. Впервые термин *шейное головокружение* в литературе был введен Rean и Core в 1955 году. Изначально шейное головокружение связывалось прежде всего с нарушениями кровообращения в вертебро-базилярной системе артерий. Так, в 1960 г. Sheehan S. et al., сформулировали сосудистую гипотезу, согласно которой дегенеративные и посттравматические изменения в сегментах шейного отдела позвоночника могут приводить к сосудистым нарушениям в вертебро-базилярном бассейне при сдавлении позвоночной артерии. Симптомы появляются при запрокидывании или вращении головой. Наблюдаются головокружение и атаксия, снижение слуха, зрительные расстройства и даже падения. Параллельно возникла гипотеза De Yong, (1967) о нарушениях соматосенсорного входа вследствие повышенной возбудимости и увеличения проприоцептивной импульсации от шейных структур в результате дегенеративных изменений костно-

связочного аппарата, что и вызывает расстройства в пространственной ориентации, головокружение и нистагм, особенно при движениях головы и шеи [8, 9, 11, 13].

Таким образом, в основном внимание исследователей сосредоточено на вертеброгенно-сосудистых факторах шейного головокружения.

В то же время определенное место среди систем, принимающих участие в поддержании равновесия, занимает система проприоцептивной чувствительности. Наибольший поток импульсов к вестибулярным ядрам поступает от структур шеи – костносвязочных, суставных и мышечных рецепторов. Проприорецепторы, связанные с вестибулярным анализатором, в основном, заложены в глубоких коротких межпозвоночных мышцах. В меньшей степени эти функции связаны с проприорецепторами поверхностных мышц шеи. Нарушения в работе какого-то мышечного пучка, даже не соприкасающегося с позвоночной артерией, могут вызывать рефлекторный спазм названного сосуда [3, 4, 10].

Мышечно-тонические нарушения в мышцах шеи и плечевого пояса наиболее часто связаны с развитием первичной и вторичной миофасциальной дисфункции, возникающей вследствие вертеброгенных рефлекторных мышечно-тонических синдромов. А поскольку от 40 до 70 % людей испытывает в течение жизни, как минимум, один эпизод болей в шее [3, 7, 9], то необходимость исследования неврологических последствий такой мышечно-скелетной боли становится очевидной.

Цель исследования: определение клинико-неврологических особенностей головокружения при рефлекторных болевых мышечно-тонических синдромах шейной локализации.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 37 пациентов (15 мужчин, 22 женщины) в возрасте от 18 до 37 лет с рефлекторными болевыми мышечно-тоническими синдромами (цервикалгия, цервикокраниалгия, цервикобрахиалгия) и жалобами на головокружение. Пациенты были обследованы в момент

обострения болевого синдрома, общая длительность которого (включая ремиссии) до момента обследования составила от 3 месяцев до трех лет. Пациенты консультированы отоневрологом, исключившим приобретенную вестибулярную дисфункцию, связанную с патологией периферического вестибулярного анализатора. Критериями исключения были больные с вертеброгенной компрессионной корешковой, спинальной патологией и поражением позвоночных артерий. По классификации синдромов шейного остеохондроза (Я.Ю.Попелянский, 1997) болевой синдром у пациентов относился к мышечно-тоническим.

Больным проведено клиничко-неврологическое, вертеброневрологическое обследование с выявлением триггерных точек (ТТ) [4, 14].

Результаты и их обсуждение

Жалобы пациентов заключались в ощущениях неустойчивости, особенно во время смены положения тела с горизонтального на вертикальное, или наоборот, а также при вставании со стула. При ходьбе пациенты жаловались на периодическое пошатывание. У части больных подобные жалобы сочетались с общим дискомфортом, слабостью, потливостью, тошнотой. Ощущение неустойчивости усиливалось при поворотах головы (например, при необходимости поворота головы во время перехода улицы), при длительной фиксации головы во время выполнения работы, особенно требующей умственного и/или эмоционального напряжения. Ухудшение самочувствия сопровождалось нарастанием болезненности или чувством тяжести в затылке, надплечьях. Пациенты кроме того отмечали «затвердение» мышц шеи, надплечий, уменьшение объема движений головы, в основном поворотов. При попытке преодолеть ограничение движения в шейном отделе головокружение усиливалось. К усилению жалоб приводили также стрессовые ситуации, изменения погодных условий. Практически у всех наблюдалось нарушение сна. Самочувствие улучшалось при использовании анестезирующих мазей, НПВП. Характерным оказалось отсутствие заметного положительного эффекта от вазоактивной терапии, которая иногда наоборот вызывала усиление симптоматики.

В неврологическом статусе выявлялась легкая как статическая (при выполнении пробы Ромберга, особенно усложненной), так и динамическая атаксия (менее выраженная при ходьбе вперед, более выраженная при ходьбе назад и в стороны). При выполнении координаторных проб (пальце-носовой, пяточно-коленной) изменений не наблюдалось.

Анализ причин возникновения головокружения показал, что наиболее часто к нему приводило длительное однообразное положение головы и шеи (изометрическое напряжение), психоэмоциональные перегрузки, стрессы, локальное переохлаждение.

В анамнезе в качестве предрасполагающих факторов следует назвать отсутствие адекватной физической нагрузки у всех пациентов, черепно-мозговая травма и/или травма шейного отдела позвоночника (у 25 % пациентов), длинная подвижная либо короткая шея, патология височно-нижнечелюстного сустава.

При осмотре обращали на себя внимание нарушения биомеханики позвоночника в виде шейного гиперлордоза, асимметрии плечевого пояса, кривошеи различной степени выраженности

У лиц с головокружением отмечалась повышенная болезненность перикраниальных мышц, что определялось при пальпации. Вертеброневрологическое и мануальное обследование выявило у пациентов наличие триггерных точек в мышцах шеи и плечевого пояса. Причем у большинства пациентов в мышечно-тонический процесс вовлекались 2 и более мышцы с образованием не менее 2-3 триггерных точек в каждой из мышц. Наиболее часто головокружение было связано с образованием ТТ грудиноключичнососцевидной (причем как в одной, так и в обеих ее порциях), трапецевидной, а также нижних косых, больших и малых прямых головы.

В трапецевидной мышце ТТ локализовались посередине верхних пучков, в месте перехода шеи в надплечье, где трапецевидная мышца изгибается кверху. При исследовании упорного, тяжело курабельного головокружения мы обратили внимание на роль мышц, поднимающей лопатку в формировании атактического синдрома. Обычно считается, что данная мышца не влияет на возникновение головной боли и головокружения. Тем не менее, во всех случаях упорного атактического синдрома мы обнаружили наличие ТТ, которые привели к укорочению мышцы, поднимающей лопатку. А поскольку на шею мышца, поднимающая лопатку прикрепляется к поперечным отросткам четырех верхних шейных позвонков, в связи с этим возникает наклон с ротацией шеи в свою сторону и функциональным блокированием верхнешейных позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) с последующим образованием новых ТТ и еще большим укорочением и дисфункцией соответствующей мышцы (образование порочного круга). Следует также отметить необходимость исследования жевательных мышц, поскольку они также оказались источником ТТ. Частота встречаемости ТТ и выраженность их болезненности представлена в таблице

Таблица
Локализация миофасциальных триггерных точек у пациентов с головокружением

Мышца	% от всей группы обследованных	Выраженность болезненности ТТ
Трапецевидная	78 %	++
Грудино-ключично-сосцевидная	100 %	++
Полуостистая мышца головы	25 %	+
Нижняя косая головы	33 %	+
Большая и малая прямые головы	11 %	0
Заднее брюшко надчерепной	25 %	+
Височная	25 %	0
Медиальная крыловидная	33 %	+
Латеральная крыловидная	43 %	++
Мышца, поднимающая лопатку	55%	++

Следует отметить, что выраженность головокружения и резистентность его к терапии зависела не столько от выраженности болевого синдрома, сколько от длительности существования мышечно-тонических нарушений, во время которых формировались триггерные точки, а также количества мышц, которые вовлекались в патологический процесс. Очевидно, при

длительно существующем мышечном напряжении в перикраниальных мышцах происходит сенсбилизация ноцицепторов, а также сегментарная центральная сенситизация, что приводит к дисбалансу проприоцепции из зон триггерных пунктов, вызывая появление атактических нарушений.

Таким образом, анализ жалоб и данных объективного исследования позволяет выделить некоторые особенности головокружения у пациентов, имеющих рефлекторные мышечно-тонические синдромы. Так, атаксия отмечается в ситуациях, связанных с удержанием прямостояния и сменой положения. Наблюдаются различные варианты проявлений атактического синдрома, к которым относятся внезапные кратковременные ощущения неустойчивости или шаткости при ходьбе с атаксией (у 85% пациентов); приступы с вращением, качанием, проваливанием (у 5 %); постоянное состояние неустойчивости, сопровождающееся общим дискомфортом, на фоне которого появляются внезапные кратковременные приступы проваливания. Субъективные проявления преобладали над объективными координаторными расстройствами, сочетаясь с вегетативными дисфункциями.

У пациентов с головокружением имеет значение не столько выраженность дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, сколько изменения его биомеханики (нарушение осанки и походки, сколиотические деформации с перенапряжением определенных групп мышц, нарушение биомеханики черепа и т.п.) а также патологии височно-нижнечелюстного сустава и т.п.).

Пациенты при цервикальных рефлекторных мышечно-тонических синдромах страдают не столько головокружением, сколько ощущением движения, расстройством равновесия и пошатыванием.

Выводы

1. У пациентов с цервикальными рефлекторными мышечно-тоническими синдромами наблюдается развитие головокружения, выраженность которого зависит от выраженности нарушений биомеханики шейного отдела позвоночника, длительности существования мышечно-тонических нарушений, а также количества мышц, вовлеченных в патологический процесс.

2. Клинико-неврологическими особенностями шейного головокружения, связанного с болевыми мышечно-тоническими нарушениями являются разви-

тие атаксии при смене положения тела и удержании прямостояния, а также сочетание с вегетативными дисфункциями.

3. Перспектива дальнейших исследований состоит в доказательной базе эффективности комплексных лечебно-восстановительных мероприятий (биомеханическая коррекция позвоночника, мягкие техники мануальной терапии, иглорефлексотерапия, комплексы лечебной физкультуры) при цервикогенном головокружении, связанном с рефлекторными мышечно-тоническими синдромами.

Литература

1. Афанасьева С.А., Горбачева Ф.Е. Изолированное системное головокружение // Неврологический журнал.- 2003.-Т.8, №4.- С.36-40.
2. Горбачева Ф.Е., Матвеева Л.А., Чучин М.Ю. О шейном головокружении // Русский медицинский журнал.- 2004.- Т.12.
3. Есин Р.Г., Эрперт Д.А. Миогенный болевой синдром // Боль: Принципы терапии, боль в мануальной медицине/Под ред. Р.Г. Есина. – Казань, 2008.- С. 120-131.
4. Иваничев Г.А., Иваничев В.Г. Миофасциальный болевой синдром и атаксии// Международный неврологический журнал.- 2008.-№1 (17).- С.11-15.
5. Крыжановский Г.Н. Физиологическая и патологическая боль // Патогенез.- 2005.- №1.-С. 14.
6. Лысенков Г., Ткаченко В. Проблема боли в общеврачебной практике (часть 1) // Ліки України, 2005. - №3. – С. 5-10.
7. Сучасна діагностика і лікування у неврології та психіатрії/За ред. Т.С.Мищенко, В.С.Підкоритова.- К.ТОВ»Доктор-Медіа.-2008.-624 с.
8. Новосельцев С.В. Вертебрально-базиллярная недостаточность. Возможности мануальной диагностики и терапии/ под ред. Акад. РАМН А.А.Скоромца. - СПб:ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2007.- 208 с.
9. Поворознюк В.В., Шеремет О.Б. Вертеброгенное головокружение: причины, диагностика, лечение и профилактика // Здоровья України, 2005.- №3.
10. Тревелл Дж. Г., Симонс Д. Г. Миофасциальные боли: Пер. с англ. М.: Медицина, II.1989.
11. Федин А.И. Современные концепции вертеброгенного головокружения // Современные концепции вертеброгенного головокружения // Мат-лы науч. симпозиума.- М.:РГМУ, 2001.
12. Шток В.Н. Головная боль.-М.:ООО «мед.информ. агентство». 2007.-472 с.
13. Baloh K.W., Honrubia V., Jacobson K. Benign positional vertigo // Neurology.- 1987.-N. 37.- P. 371.

Summary

CLINICAL AND NEUROLOGICAL PECULIARITIES OF DIZZINESS ASSOCIATED WITH CERVICAL REFLEX MUSCULAR-TONIC SYNDROMES

Yaroshevskiy A. A.

Key words. Cervical dizziness, reflex muscular-tonic syndromes.

Objective: to define clinical and neurological characteristics of dizziness in the reflex painful muscular-tonic syndrome of cervical localization.

Methods and subjects: there were 37 patients in age from 18 to 37 with cervical reflex painful muscular-tonic syndromes (cervicalgia, cervicocranialgia, cervicobrahialgia) under supervision. Clinical neurological and vertebral neurological examinations were carried out under the patients. Patients with vertebral radices compression, spinal pathology and lesion of vertebral arteries were exclusion criteria.

Results. The following features of dizziness: development of ataxia at changing of body position and withholding of straight line body pose, and also combination of ataxia with vegetative dysfunctions have been exposed in these categories of patients. It has been set that expression of dizziness depends on expression of mechanics violations of cervical vertebrae, duration of existence of muscular-tonic disorders, and also amounts of the muscles engaged in a pathological process.

Conclusions. The received results allow to specify clinical neurological peculiarities of cervical dizziness associated with muscular-tonic disorders and modifications of cervical vertebrae mechanics.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv

Матеріал надійшов до редакції 14.04.2010 р.

ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

@ Хоп'як Н.А., Омельчук С.Т., Маненко А.К., Матисік С.І., Хабровська Л.В., Ткаченко Г.М., Козуб Ю.Б., Федоришин Ю.І.
УДК 614.7:546.49 – 084.48

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА АДСОРБЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЛАУКОНІТОЛІТУ СТОСОВНО ІОНІВ РТУТІ (II)

Хоп'як Н.А., Омельчук С.Т., Маненко А.К., Матисік С.І., Хабровська Л.В., Ткаченко Г.М., Козуб Ю.Б., Федоришин Ю.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
НВКП «Екоресурс»

Проведены исследования адсорбционной емкости глауконитолита относительно ионов ртути (Hg^{2+}) из природного сырья месторождений Хмельницкой обл., и глауконитолита обогащенного, который представлен сыпучей природной смесью глауконита (50-80%), кварца (10-25%) и монтмориллонита (5-25%). Исследования адсорбционных свойств глауконитолита проводили в статических условиях при $t = 20 \pm 1^\circ C$. Концентрацию остаточной ртути определяли атомно-абсорбционным методом в холодных парах на приборе «Юлия – 2». Показано, что наиболее высокая степень адсорбции ртути на глауконитолите наблюдается после 1,5-часового контакта адсорбента с раствором Hg^{2+} , причем максимальное значение адсорбционной емкости проявляет глауконитолит обогащенный при $pH=5 - 12,6 \cdot 10^{-3}$ мг/г. Важно отметить, что при повышении концентрации ртути от 0,0075 мг/мл (ПДК – 15 мг/мл) до 1 мг/мл, адсорбционная емкость глауконитолита обогащенного повышается с $12,5 \cdot 10^{-3}$ мг/г до 17900 мг/г - почти в 1,4 млн. раз. Доказана возможность использования глауконитолита в инженерно-геохимических барьерах для защиты незагрязненных почв, грунтовых вод, а также для предотвращения длительного загрязнения поверхности почвы остаточными количествами ртути (II). Полученные результаты позволили обосновать оптимальные условия применения экологического сорбента глауконитолита для очистки почв, грунтовых и сточных вод загрязненных ртутью.

Ключевые слова: сорбент глауконитолит, адсорбция ртути, час контакта, pH раствора, емкость катионного обмена.

Важкі метали, такі як кадмій, свинець, ртуть, є розповсюдженими забруднювачами повітря, викид яких відбувається в основному в результаті промислової діяльності [1]. Навіть при низькому вмісті в атмосфері вони мають тенденцію до стійкого накопичення у ґрунті та харчових ланцюгах як на суші, так і у воді [2]. Згідно існуючих в Україні норм гранично допустима концентрація ртуті в ґрунті становить 2,2 мг/кг, а у воді водних об'єктів господарсько-питного та культурно-побутового водокористування – 0,0005 мг/дм³.

Відомо, що хронічне надходження в живий організм малих концентрацій ртуті призводить до розвитку астено-вегетативного синдрому, тахікардії, гіпівіту, протеїнурії [8]. Біологічні ефекти токсичної дії ртуті на організм людини доведені і встановлена її висока нефротоксичність.

Враховуючи вищевикладене, пошук нових ефективних методів очистки об'єктів довкілля від солей важких металів є надзвичайно актуальним.

Відомі синтетичні адсорбенти ртуті [3]. Зокрема, канадські вчені [4] запропонували сорбційний метод концентрування ртуті на поліуретанових пінах оброблених дитизоном. Серед апробованих елюентів (вода, розчини соляної кислоти, тіосульфату натрію і ацетону) тільки останній забезпечує кількісне елюювання ртуті [3, 4]. Японські хіміки-аналітики [5] вивчили умови екстракції і реекстракції ртуті з морських вод на колонках, заповнених дитизоном або теноїлтрифторацетонними гелями. Набув поширення метод, який ґрунтується на поглинанні хелату активованим вугіллям [6]. Запропонований екстракційно-хроматографічний метод вилучення ртуті і відділення її від інших мікроелементів [3]. В.І. Гомонай із співавторами [7, 8] досліджували адсорбцію іонів ртуті (II) із питної води та стічних вод.

Необхідно зазначити, що серед природних адсорбентів ртуті на даний час використовують лише закарпатський цеоліт (кліноптилоліт). Однак закарпатсь-

кий клиноптилоліт практично не містить глинистого компоненту. Водночас глауконіт є глинисто-слюдистим мінералом, що робить його, на відміну від цеоліту, більш сумісним з ґрунтом. Окрім того, глауконіт – ідеальне середовище для розвитку і життєдіяльності мікроорганізмів – редуцентів, які очищують ґрунти від багатьох органічних забруднювачів. Завданням даної роботи було дослідження адсорбційних властивостей глауконіту з родовища Хмельницької області стосовно іонів Hg^{2+} з метою вивчення можливості використання цього природного адсорбенту в інженерно-геохімічних бар'єрах для захисту незабруднених ґрунтів і рекультивації забрудненого ґрунту.

Матеріали та методи досліджень

Хімічна формула глауконіту: $K(Fe^{3+}, Fe^{2+}, Mg, Al)(OH)_2(AlSiO_{10}) \cdot nH_2O$. До складу глауконіту входять також Р, Са та широкий комплекс мікроелементів. Особливості будови забезпечують велику активну питому поверхню ($96 - 140 \text{ м}^2/\text{г}$) і високу ємність катіонного обміну ($26-41 \text{ мг-екв}/100 \text{ г}$). Вміст основних оксидів у глауконіті (%): $K_2O - 4,0 \div 6,4$; $P_2O_5 - 1,3 \div 2,4$; $CaO - 2,0 \div 5,0$; $MgO - 0,5 \div 1,5$; $SiO_2 - 75,5 \div 92,0$; $Al_2O_3 - 1,5 \div 6,5$; $Fe_2O_3 - 1,5 \div 6,5$ [15, 18].

Нами досліджені адсорбційні властивості глауконітової сировини родовища з Хмельницької обл. (глауконітоліту), а також глауконітоліту збагаченого. Глауконітоліт родовища залягає переважно, на поверхні. Представлений сипучою природною сумішшю глауконіту (50-80%), кварцу (10-25%) і монтморилоніту (5-25%). Зерна кварцу у глауконітоліті виконують функції механічного фільтру. Монтморилоніт за сорбційними властивостями не поступається глауконіту [15, 16, 17].

Дослідження адсорбційних властивостей глауконітоліту проводили в статичних умовах при $t = 20 \pm 1^\circ\text{C}$. Оскільки адсорбційна ємність адсорбентів залежить від розміру їх частинок, то для досліджень використовували фракцію з діаметром зерен адсорбенту – $0,1 \div 0,2 \text{ мм}$. Наважку адсорбенту переносили в конічну колбу, вливали 200 мл розчину ртуті (II), встановлювали колбу в електрострушувач, де адсорбент перемішували з розчином ртуті. Далі відділяли адсорбент від розчину шляхом фільтрування його через щільний паперовий фільтр (синя стрічка). Концентрацію залишкової ртуті в розчині визначали атомно-

адсорбційним методом в холодних парах на приладі «Юлія – 2» [19, 20, 21].

Вихідні розчини ртуті (II) готували шляхом розчинення наважки $HgSO_4$ в дистильованій воді з додаванням H_2SO_4 . Точну концентрацію ртуті (II) в розчині встановлювали титриметричним методом [9]. Оскільки значення рН ґрунтових вод у більшості випадків є близьким до нейтральних, то адсорбційні властивості глауконітоліту досліджували в розчинах ртуті (II) при трьох значеннях рН, а саме рН=5, рН=6 і рН=7 [19].

Результати та їх обговорення

Результати дослідження адсорбційної ємності глауконітоліту залежно від часу контакту його з розчином Hg^{2+} різної кислотності подані в табл.1. Показано, що найефективніша адсорбція на глауконітоліті спостерігається після 1,5-годинного контакту адсорбенту з розчином Hg^{2+} . При цьому максимальне значення адсорбційної ємності проявляє глауконітоліт збагачений при рН=5. Адсорбційна ємність в цих умовах становить $12,6 \cdot 10^{-3} \text{ мкг/г}$. Дані табл.1 свідчать, що 5-ти годинний контакт адсорбенту з розчином Hg^{2+} призводить до незначного зменшення адсорбційної ємності глауконітоліту. Це свідчить про те, що при тривалому перебуванні глауконітоліту в розчині відбувається часткова десорбція ртуті, ймовірно іонами K^+ . Іони K^+ в розчині з'являються внаслідок іонного обміну катіонів.

Дослідження адсорбційних властивостей глауконітоліту в розчинах з різною концентрацією ртуті показали, що адсорбційна ємність цього природного адсорбенту різко зростає із збільшенням концентрації ртуті (II) в розчині (табл.2). Зокрема, в розчинах з рН=5 при підвищенні концентрації ртуті від $0,0075 \text{ мкг/мл}$ (ГДК – 15 мкг/мл) до 1 мкг/мл , адсорбційна ємність глауконітоліту збагаченого зростає з $12,5 \cdot 10^{-3} \text{ мкг/г}$ до 17900 мкг/г , тобто майже в 1,4 млн. разів.

Оскільки адсорбційна ємність глауконіту стосовно залишкових кількостей ртуті при вищезазначених умовах є мізерною (табл. 1, 2), нами вивчена можливість підвищення ступеня вилучення ртуті з розчинів шляхом збільшення маси адсорбенту.

Таблиця 1
Адсорбційна ємність глауконітоліту залежно від часу контакту його з розчином Hg^{2+} різної кислотності ($m_{\text{адсорбенту}} = 10 \text{ г}$; $V_{\text{розчину } Hg^{2+}} = 200 \text{ мл}$; діаметр зерен адсорбенту – $0,1 \div 0,2 \text{ мм}$; $C_{Hg^{2+}} = 0,0075 \text{ мкг/мл}$)

Час контакту адсорбенту з розчином Hg^{2+} , год	Адсорбційна ємність, мкг/г					
	глауконітоліт			глауконітоліт збагачений		
	рН			рН		
	5	6	7	5	6	7
0,5	$7,35 \cdot 10^{-3}$	$6 \cdot 10^{-3}$	$6,4 \cdot 10^{-3}$	$7,4 \cdot 10^{-3}$	$6 \cdot 10^{-3}$	$3,9 \cdot 10^{-3}$
1,0	$7,5 \cdot 10^{-3}$	$6,4 \cdot 10^{-3}$	$6,5 \cdot 10^{-3}$	$9 \cdot 10^{-3}$	$7 \cdot 10^{-3}$	$4,2 \cdot 10^{-3}$
1,5	$8 \cdot 10^{-3}$	$6,8 \cdot 10^{-3}$	$5,9 \cdot 10^{-3}$	$12,6 \cdot 10^{-3}$	$8,6 \cdot 10^{-3}$	$4,8 \cdot 10^{-3}$
5	$7,1 \cdot 10^{-3}$	$4,7 \cdot 10^{-3}$	$5,6 \cdot 10^{-3}$	$7,1 \cdot 10^{-3}$	$4,7 \cdot 10^{-3}$	$7,8 \cdot 10^{-3}$

Таблиця 2
Адсорбційна ємність глауконітоліту в залежності від концентрації Hg^{2+} в розчині при різних значеннях рН ($m_{адсорбенту} = 10$ г; $V_{розчину\ Hg^{2+}} = 200$ мл; діаметр зерен адсорбенту – $0,1 \pm 0,2$ мм; час контакту адсорбенту з розчином $Hg^{2+} = 1,5$ год)

$C_{Hg^{2+}}$, мкг/мл	Адсорбційна ємність, мкг/г					
	глауконітоліт			глауконітоліт збагачений		
	рН			рН		
	5	6	7	5	6	7
0,0075	$8 \cdot 10^{-3}$	$6,8 \cdot 10^{-3}$	$5,9 \cdot 10^{-3}$	$12,5 \cdot 10^{-3}$	$8,6 \cdot 10^{-3}$	$4,8 \cdot 10^{-3}$
0,075	0,1	0,08	0,08	0,053	0,08	0,122
0,775	9,55	9,26	9,26	9,58	9,45	9,54
15	400	390	385	410	395	390
200	2545	1825	1730	2955	2190	1810
1000	17500	16785	15830	17900	17130	16020

Результати досліджень показали, що збільшення маси глауконітоліту у 2,2 рази не призводить до суттєвого збільшення ступеню вилучення ртуті з розчинів при рН=6 і рН=7 (табл.3). На нашу думку, це пов'язано з тим, що при збільшенні маси глауконітоліту зменшується його адсорбційна ємність. Вважаємо, що великі кількості глауконітоліту можна використовувати лише в інженерно-геохімічних бар'єрах, що може забезпе-

чити повне очищення ґрунту та ґрунтових вод від залишкових кількостей ртуті. Як видно з табл.3, 10г глауконітоліту забезпечує 100% вилучення ртуті з 200мл розчину з концентрацією 15 мкг/мл. Це свідчить про те, що глауконітоліт є надзвичайно ефективним адсорбентом стосовно мікрограмових кількостей ртуті у водах.

Таблиця 3
Адсорбційна ємність глауконітоліту і ступінь вилучення Hg^{2+} з розчинів при різних масах адсорбенту і різних значеннях рН ($V_{розчину\ Hg^{2+}} = 200$ мл; діаметр зерен адсорбенту – $0,1 \pm 0,2$ мм; час контакту адсорбенту з розчином $Hg^{2+} = 1,5$ год)

Маса адсорбенту, г	рН вихідного розчину	рН фільтрату	Початкова концентрація розчину Hg^{2+} , мкг/мл	Глауконітоліт			Глауконітоліт збагачений		
				залишкова концентрація Hg^{2+} в розчині (фільтраті), мкг/мл	Ступінь вилучення Hg^{2+} з розчину, %	Адсорбційна ємність, мкг/г	залишкова концентрація Hg^{2+} в розчині (фільтраті), мкг/мл	Ступінь вилучення Hg^{2+} з розчину, %	Адсорбційна ємність, мкг/г
10	5	6,0	0,0075	0,0071	5,3	$8 \cdot 10^{-3}$	0,00687	8,4	$12,6 \cdot 10^{-3}$
10	6	6,3	0,0075	0,00716	4,5	$6,8 \cdot 10^{-3}$	0,00707	5,7	$8,6 \cdot 10^{-3}$
10	7	6,4	0,0075	0,00721	3,9	$5,9 \cdot 10^{-3}$	0,00726	3,2	$4,8 \cdot 10^{-3}$
22	5	6,0	0,0075	0,0072	4	$2,45 \cdot 10^{-3}$	0,0070	6,7	$4,5 \cdot 10^{-3}$
22	6	6,5	0,0075	0,0070	6,7	$4,5 \cdot 10^{-3}$	0,0068	9,3	$6,6 \cdot 10^{-3}$
22	7	6,8	0,0075	0,0071	5,3	$3,8 \cdot 10^{-3}$	0,0072	4	$2,45 \cdot 10^{-3}$
10	5	6,1	15	0	100	400	0	100	410
10	6	6,2	15	0	100	390	0	100	395
10	7	6,8	15	0	100	385	0	100	390

Відомо [11-14], що в природних алюмосилікатах відповідальними за адсорбцію іонів важких металів є поверхневі ОН-групи. Тому характер процесу адсорбції $Hg(II)$ зумовлений як особливостями поверхні сорбентів, що використовуються, так і формами існування $Hg(II)$ у водних розчинах при різних рН. При низьких значеннях рН дисоціація гідроксильних груп на поверхні часток мінералу, у першу чергу відповідальних за сорбцію іонів $Hg(II)$ з розчинів, практично повністю пригнічена, що визначає низький ступінь зв'язування іонів $Hg(II)$. При підвищенні рН дисоціація поверхневих груп зростає і одночасно повинна була б збільшуватись величина сорбції. Варто зазначити, що у лужному середовищі $Hg(II)$ переходить у різні гідролізовані форми ртуті. Наші дослідження показали, що адсорбційна ємність глауконітоліту стосовно $Hg(II)$ в розчинах з інтервалом рН 5÷7, практично не залежить від значення рН розчину (табл. 1-3). На нашу думку, це пов'язано з тим, що під час контакту глауконітоліту з розчинами $Hg(II)$ кислотність розчинів практично ви-

рівнюється. Як видно з даних табл. 3, рН фільтратів знаходиться в межах 6,0 – 6,8. Така зміна кислотності розчинів зумовлена переходом обмінних катіонів глауконітоліту в розчин, а також поглинанням розчином CO_2 з повітря під час струнування суміші глауконіт+розчин $Hg(II)$. Процеси обміну одно- і двовалентних катіонів на глауконітоліті вивчалися багатьма дослідниками [19, 20,21] які прийшли до висновку, що обмінна ємність глауконітоліту залежить від рН розчину – у лужному середовищі вона різко збільшується, в кислому – знижується; підвищення константи обміну катіонів прямо пропорційне величині рН. Крім того, ємність катіонного обміну глауконітоліту знаходиться в прямій залежності від вмісту в структурі мікроконкрецій монтморилонітової фази, яка при набуханні може складати 45-50 мг-екв/100 г. Кінетика поглинання катіонів глауконітолітом залежить від часу контакту глауконітоліту з розчином: спочатку вона зростає і стає максимальною через 1,5 години, подальше збільшення часу контакту призводить до падін-

ня швидкості поглинання катіонів. Це пов'язано із ступенем насиченості іоніту.

На нашу думку перспективними є майбутні дослідження адсорбційних властивостей термічно- та кислотномодифікованого (обробленого поліелектролітом) глауконітоліту, що призведе до значного підвищення його поглинальної здатності.

Висновки

1. Встановлено, що глауконітоліт Хмельницького родовища має високу адсорбційну ємність стосовно іонів ртуті (II). Максимальна адсорбційна ємність глауконітоліту досягається після 1,5-годинного контакту адсорбенту з розчином Hg(II). Адсорбційна ємність глауконітоліту різко зростає із підвищенням концентрації ртуті у розчині.

2. Показано, що ефективність сорбції Hg(II) на глауконітоліті практично не змінюється у розчинах з інтервалом pH 5÷7.

3. Доведено можливість використання глауконітоліту в інженерно-геохімічних бар'єрах для захисту незабруднених ґрунтів, ґрунтових вод, а також для запобігання тривалому забрудненню поверхні ґрунту залишковими кількостями ртуті (II).

4. Висока адсорбційна ємність глауконітоліту стосовно мікрограмових кількостей ртуті (II) дає підставу пропонувати цей природний адсорбент для очищення ґрунтів, ґрунтових вод, які піддаються сильному антропогенному впливу, а також для очищення стічних вод тих підприємств, де у технологічних процесах використовуються ртуть.

Література

1. Ф.Корте, М.Бахадир, В.Клайн, Я.Лай, Г.Парлар, И.Шойнерт. Экологическая химия: Пер. с нем./Под ред. Ф.Корте. – М.: Мир, 1997. – 396 с.
2. Эмсли Дж. Элементы: Пер. с англ. – М.: Мир, 1993. – 256 с.
3. Золотов Ю.А., Кузьмин Н.М. Концентрирование микроэлементов. – М.: Химия, 1982. – 288 с.
4. Chow A., Buksak D. – Can. J. Chem. – 1975. – V.53, №9. – P.1373.
5. Yano T., Ide S., Tobeta Y. e.a. – Talanta. – 1976. – V.23. – P.457.
6. Vanderborcht B.M., Van Grieken R.E. – Anal. Chem. – 1977. – V.49, №2. – P.311-316.

7. Гомонай В.И., Голуб Н.П., Секереш К.Ю. Адсорбция ионов ртути (II) на природном клиноптилолите // Экотехнологии и ресурсосбережение. – 1996. – №1. – С.64-66.
8. Gomonay V., Golub N., Gomonay P., Szekeres K. Preventing from ingress of radionuclides, heavy metals and other dangerous mutagenic factors into human and animal organisms // Book of proceedings of the International Regional Seminar "Environment Protection: Modern Studies in Ecology and Microbiology". Uzhgorod. – 1997. – V.2. – P.90-96.
9. Лазарев А.И., Харламов И.П., Яковлев П.Я., Яковлева Е.Ф. Справочник химика-аналитика. М.: Металлургия. – 1976. – 184 с.
10. Прокофьев А.К. Химические формы ртути, кадмия и цинка в природных водных средах // Успехи химии. – 1981. – Т.50, №1. – С.64-83.
11. Ковальчук І.А. Очищення природних і стічних вод від сполук урану (VI) і торію (IV) // Автореферат канд. дисерт. – Київ. – 2001. – 17 с.
12. Vasylechko V.O., Gryshchouk G.V., Kuz'ma Yu.B., Lebedynets L.O. Adsorption of Cadmium on Transcarpathian clinoptilolite // Adsorp.- Sci. Technol. 2000. – V.18. – №7. – P.621-630.
13. Vasylechko V.O., Gryshchouk G.V., Kuz'ma Yu.B., Zakordonskiy V.P., Vasylechko L.O., Lebedynets L.O., Kalytovska M.V. Adsorption of Cadmium on acid-modified Transcarpathian clinoptilolite // Microporous and mesoporous Materials. – 2003. – V.60. – P. 183-196.
14. Закордонський В., Василенко В., Стащук П., Гришук Г., Термодесорбція води й адсорбційні властивості закарпатських цеолітів // Вісник Львів. Ун-ту. Сер. Хім. – 2004. – Вип. 44. – С.247-256.
15. Маненко А.К. Технічні умови ТУ У 03772476.001-2001 "Глауконітоліт природний і модифікований". – Львів, 2001. – С.23.
16. Маненко А.К. Токсиколого-гігієнічний паспорт хімічної речовини, що впроваджується в господарство та побут. Глауконітоліт (модифікований). – Львів, 2001. – 6 с.
17. Маненко А.К., Хоп'як Н.А., Хабровська Л.В. та ін. Гігієнічна та токсикологічна характеристика екологічного сорбенту глауконітоліту // Практична медицина. – 2007. – Т. XIII, № 4. – С. 95-99.
18. Артеменко А.М., Шоломей М.В. Глауконітоліт. Український реєстр ПОВХБП. Сертифікат державної реєстрації небезпечного фактора № 13000336 2001 С5С.
19. Григор'єва Е.А. Сорбційні властивості глауконіта Каринського местородження. Дисс. канд. хим. наук. Челябинск. – 2004. – С.74-82.
20. Глауконит. Отчет института минералогии. Миасс. 1997.
21. Сборник докладов НПК «Глауконит – калийное удобрение и минерал, пригодный для реабилитации загрязненных радионуклидами земель. – Челябинск: Изд-во ЧДУ. – 2003. 55 с.

Summary

HYGIENIC ASSESSMENT OF GLAUCONITOLITE ADSORPTION PROPERTIES TO MERCURY ION (II)

Khopyak N., Omelchuk S., Manenko A., Matysik S., Khabrovska L., Tkachenko H., Kozub Y., Phedoryshyn Y.

Key words: sorbent glauconitolite, adsorption of mercury, contact time, pH of solution, cation exchange capacitance

Researches of adsorption capacity of glauconitolite are conducted relatively ions mercuries (Hg²⁺) from natural raw material of deposits of Khmel'nicky region, and glauconitolite enriched, which is presented friable natural mixture of glauconite (50-80%), quartz (10-25%) and montmorillonite (5-25%). Researches of adsorption properties of glauconitolite conducted in static terms at t = 20 °C. The concentration of remaining mercury was determined an atomic-absorption method in cold pair on the device of «Julius – 2». It is retined that the most high degree of adsorption of mercury on glauconitolite is observed after the 1,5-sentinel contact of adsorbent with solution of Hg²⁺, thus the maximal value of adsorption capacity shows glauconitolite enriched at pH=5 - 12,6·10⁻³ mcg/gramme. It is important to mark that at the increase of concentration of mercury from 0,0075 mcg/мл (PDK – 15 mcg/мл) a to 1 mg/мл, adsorption capacity of glauconitolite enriched a mcg/gramme rises from 12,5·10⁻³ to 17900 mcg/gramme - almost in 1,4 million one times. Possibility of the use of glauconitolite is well-proven in engineer-geochemical barriers to defence of unpolluted soils, groundwaters, and also for prevention of the protracted contamination of surface of soil by the remaining amounts of mercury (Hg²⁺). The got results allowed to ground the optimum terms of application of ecological sorbenta of glauconitolite for cleaning of soils, soil and sewer waters of muddy by a mercury.

Lviv National Medical University named Danylo Galitsky, Lviv
National Medical University named OO Bogomol'tsya, Kiev
NVKP "Ekoresources"

Матеріал надійшов до редакції 19.05.2010 р.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Должкова К.П., Костенко В.О.
УДК 616.716.4-001.5:616.916'175

ВПЛИВ ПРИГНІЧЕННЯ ТА ІНДУКЦІЇ NO-СИНТАЗ НА БІОХІМІЧНИЙ СКЛАД КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ПРИ ВІДТВОРЕННІ ЇЇ ПЕРЕЛОМУ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРАТОМ НАТРІЮ.

Должкова К.П., Костенко В.О.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава.

Активность NO-синтаз в условиях хронической 60-дневной нитратной интоксикации влияет на репаративный остеогенез при моделировании перелома нижней челюсти у крыс. При исследовании биохимических показателей костной ткани нижней челюсти установлено, что уровень хондроитинсульфатов не зависит от степени активности NO-синтаз при моделировании перелома на фоне хронической интоксикации нитратом натрия. После введения неселективного (L-NAME) и селективного iNOS (аминогуанидина) ингибиторов достоверно снижается уровень фукозы, несвязанной с белками, и N-ацетилнейраминовой кислоты в костной ткани нижней челюсти на фоне хронической нитратной интоксикации на 14 сутки после моделирования ее перелома. В то же время, при экспериментальном переломе в условиях чрезмерного поступления в организм нитрата натрия характерно увеличение содержания гексуроновых кислот в костной ткани нижней челюсти при введении неселективного блокатора NO-синтаз (L-NAME) на 14 сутки и его уменьшение при введении селективного ингибитора iNOS (аминогуанидина) и субстрата NOS (L-аргинина) на 14 и 28 сутки после перелома.

Ключевые слова: репаративная регенерация, нитрат натрия, нижняя челюсть, биохимические исследования, активность NO-синтаз.

Однією із поширених проблем сучасного світу є травматизм, як побутовий так і виробничий. Висока частота уражень нижньої щелепи (від 85 до 90 % усіх переломів кісток лицевого скелету) обумовлена її особливостями, більш висунутим положенням відносно інших кісток лицевого скелету. Переломи нижньої щелепи можуть виникати внаслідок надмірного її перегину, зтискання, рідше обриву [1].

Оксид азоту має неоднозначну дію на функціонування клітин кісток. Високий рівень NO інгібує кісткову резорбцію, а також може призвести до пригнічення обміну речовин у кістковій тканині при запаленні. Тоді, як низькі концентрації NO потенціюють цитокін-індуковану резорбцію та мають важливий вплив на функціонування остеобластів. Ріст та диференціювання остеобластів пригнічуються високими концентраціями NO, який частково призупиняє дію прозапальних цитокінів на формування кісток [2, 3]. Також відомо, що фармакологічні донатори оксиду азоту збільшують кісткову масу в експериментальних тварин [4].

Мета роботи – встановити вплив активності NO-синтаз на репаративний остеогенез при переломі нижньої щелепи на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на 60 щурах лінії Віс-тар, які були розподілені на 7 груп: I (інтактні), II (після

60-денної інтоксикації нітратом натрію) та III (відтворення експериментального перелому нижньої щелепи без інтоксикації) – контрольні, IV (відтворення експериментального перелому нижньої щелепи на фоні 60-денної інтоксикації нітратом натрію) і V, VI та VII дослідні групи (тваринам перед моделюванням перелому нижньої щелепи на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію вводили відповідно неселективний інгібітор NO-синтаз – метиловий ефір нітро-L-аргінін (L-NAME), селективний інгібітор індукцйбельної NO-синтази – аміногуанідин та субстрат NO-синтазної реакції – L-аргінін).

Хронічну інтоксикацію нітратом натрію відтворювали шляхом введення нітрату натрію у дозі 200 мг/кг маси тіла у вигляді водного розчину інтрагастрально за допомогою спеціального зонду щоденно протягом 60 днів [5]. L-NAME вводили в дозі 20 мг/кг, аміногуанідин – в дозі 25 мг/кг за 24 та 48 годин, L-аргінін – у дозі 100 мг/кг маси інтрагастрально за три дні до моделювання перелому нижньої щелепи.

Взяття матеріалу проводили на 14 та 28 добу після операції відтворення перелому нижньої щелепи. Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом.

Визначення хондроїтинсульфатів у кістковій тканині проводилось методом Nemeth-Csoka у модифікації Л.І. Слуцького, вміст фукози досліджували за методом Dishe і Shettles, N-ацетилнейрамінової кислоти – за методом Гесса, гексуронових кислот – методом

Dishe в модифікації Bitter і Muir [6, 7]. Статистична обробка результатів проводилася методом математичної статистики.

Результати та їх обговорення

При дослідженні показників таких вуглеводних похідних глікопротеїнів неколагенових груп білків кісткової тканини, як фукоза, незв'язана з білками, та N-ацетилнейрамінова кислота у нижній щелепі щурів виявлено, що вміст даних показників у другій групі тварин на 60 добу інтоксикації нітратом натрію був підвищений на 19,4% та 13,8 % відповідно (таб. 1).

Таблиця 1.
Вміст компонентів глікопротеїнів у кістках нижньої щелепи щурів за умов надлишкового надходження до організму нітрату натрію ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	I група (інтактна)	II група (на 60 добу інтоксикації нітратом натрію)
Фукоза, незв'язана з білками, мкмоль/г	1.44 ± 0.08	$1.72 \pm 0.07^*$
N-ацетилнейрамінова кислота, мкмоль/г	2.03 ± 0.06	$2.32 \pm 0.10^*$

Примітка. В табл. 1. і наступних: * – $p < 0,05$ у порівнянні з I (інтактною) групою тварин.

При дослідженні компонентів протеогліканів, виявлено, що вміст у кістковій тканині нижньої щелепи хондроїтинсульфатів не зазнав вірогідних змін, а показ-

ник гексуронових кислот достовірно збільшився у другій групі тварин порівняно з інтактною групою на 41,7% (таб. 2).

Таблиця 2.
Вміст компонентів протеогліканів у кістках нижньої щелепи щурів за умов надлишкового надходження до організму нітрату натрію ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	I група (інтактна)	II група (на 60 добу інтоксикації нітратом натрію)
Хондроїтин-4- та хондроїтин-6-сульфати, г/100 г сухої тканини	$0,172 \pm 0,08$	$0,183 \pm 0,011$
Гексуронові кислоти, мкмоль/г	1.32 ± 0.07	$1.87 \pm 0.11^*$

Дані показники свідчать про чутливість кісткової тканини нижньої щелепи до хронічної інтоксикації нітратом натрію. Такі зміни в органічній складовій кістки свідчать про дезорганізацію сполучної тканини за умов нітратної інтоксикації, про що повідомлялося раніше [8].

При дослідженні впливу пригнічення та індукції NO-синтаз на вміст хондроїтинсульфатів у кістковій тканині нижньої щелепи встановлено вірогідне збільшення даного показника при введенні L-NAME за умов 60-денної інтоксикації нітратом натрію на 14 добу після відтворення перелому на 30,2% та 45,5% відносно першої та третьої груп (таб. 3).

Таблиця 3.
Вплив пригнічення та індукції NO-синтаз на вміст хондроїтинсульфатів у кістках нижньої щелепи щурів у динаміці репаративного остеогенезу за умов надлишкового надходження до організму нітрату натрію, г/100 г сухої тканини ($M \pm m$, $n=40$)

Термін після відтворення перелому кісток нижньої щелепи	III група (перелом без нітратної інтоксикації)	IV група (перелом + нітрат (60 діб))	V група (перелом + нітрат + L-NAME)	VI група (перелом + нітрат + аміногуанідин)	VII група (перелом + нітрат + L-аргінін)
Через 14 діб	0.154 ± 0.008	$0.213 \pm 0.008^{*/*/*}$	$0.224 \pm 0.017^{*/*/*}$	0.189 ± 0.020	$0.204 \pm 0.013^{**}$
Через 28 діб	0.168 ± 0.010	0.194 ± 0.012	0.202 ± 0.020	0.178 ± 0.019	0.186 ± 0.016

Примітка. В табл. 3 і наступних: * – $p < 0,05$ у порівнянні з інтактною групою тварин; ** – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем (такий же термін репаративного остеогенезу після відтворення перелому кісток нижньої щелепи без введення нітрату); *** – $p < 0,05$ у порівнянні з контролем (60-добове введення нітрату без моделювання перелому) **** – $p < 0,05$ у порівнянні з IV групою (такий самий термін репаративного остеогенезу після відтворення перелому на тлі 60-денної нітратної інтоксикації).

При введенні тваринам L-аргініну на фоні хронічної нітратної інтоксикації на 14 добу після операції спостерігалось збільшення вмісту хондроїтинсульфатів відносно групи тварин без попередньої інтоксикації нітратом натрію на 32,5%. На 28 добу експерименту жодних достовірних змін даного показника не спостерігалось. Відносно дослідної групи тварин з моделюванням перелому на фоні 60-денної нітратної інтоксикації вірогідних різниць показників не спостерігалось при введенні інгібіторів та субстрату NO-синтаз на обидва терміни після моделювання перелому.

Тобто, можна відмітити, що зміни функціональної активності NO-синтаз за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію при моделюванні перелому нижньої щелепи не впливають на рівень хондроїтинсульфатів у кістковій тканині.

Вміст фукози, незв'язаної з білками, вірогідно зменшився при введенні L-NAME та аміногуанідину відносно четвертої групи тварин (на 14 добу після відтворення перелому після попередньої 60-денної нітратної інтоксикації) на 14,6% та 15,7% відповідно. При введенні L-аргініну на 28,5% збільшувався даний показник відносно інтактної групи тварин (таб. 4).

Таблиця 4.

Вплив пригнічення та індукції NO-синтаз на вміст фукози, незв'язаної з білками, у кістках нижньої щелепи щурів у динаміці репаративного остеогенезу за умов надлишкового надходження до організму нітрату натрію, мкмоль/г ($M \pm m$, $n=50$)

Термін після відтворення перелому кісток нижньої щелепи	III група (перелом без нітратної інтоксикації)	IV група (перелом + нітрат (60 діб))	V група (перелом + нітрат + L-NAME)	VI група (перелом + нітрат + аміногуанідин)	VII група (перелом + нітрат + L-аргінін)
Через 14 діб	1.56 \pm 0.12	1.98 \pm 0.08 */**/**	1.69 \pm 0.1****	1.67 \pm 0.07****	1.85 \pm 0.14*
Через 28 діб	1.12 \pm 0.07 *	1.56 \pm 0.15 ***	1.46 \pm 0.12**	1.28 \pm 0.14***	1.29 \pm 0.08***

На 28 добу після моделювання перелому нижньої щелепи на тлі хронічної нітратної інтоксикації при введенні інгібіторів та субстрату NOS не спостерігалось вірогідних змін досліджуваного показника відносно четвертої дослідної групи. При введенні L-NAME рівень фукози, не зв'язаної з білками, у кістці достовірно збільшувався на 30,4% відносно даного показника на той же термін після операції без попередньої інтоксикації. При введенні аміногуанідину та L-аргініну цей показник вірогідно зменшився відповідно на 25,6% та 25,0% відносно другої контрольної групи тварин (після 60-денної нітратної інтоксикації).

Отже, на 14 добу після відтворення експериментального перелому нижньої щелепи за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію відбувалося вірогідне зниження рівня фукози, незв'язаної з білками, у кістковій тканині при введенні селективного (L-NAME) та неселективного інгібітора індукції NOS (аміно-

гуанідину). Такі дані можуть свідчити про те, що у процесі впливу хронічної нітратної інтоксикації на кісткову тканину нижньої щелепи щурів на ранніх строках репаративного остеогенезу значну роль відіграє NO-синтазний шлях утворення оксиду азоту в організмі.

При дослідженні впливу пригнічення та індукції NO-синтаз на вміст N-ацетилнейрамінової кислоти у кістках нижньої щелепи щурів за умов 60-денної інтоксикації нітратом натрію у процесі репаративної регенерації встановлено достовірне зменшення її вмісту на 14 добу відносно четвертої дослідної групи при введенні L-NAME та аміногуанідину на 14,8% та 20,9%, і збільшення відносно третьої групи тварин на 32,5% та 23,1% відповідно. Після введення L-аргініну спостерігалось вірогідне підвищення даного показника на 23,2% та 47,9% відносно першої та третьої контрольних груп відповідно (таб. 5).

Таблиця 5.

Вплив пригнічення та індукції NO-синтаз на вміст N-ацетилнейрамінової кислоти у кістках нижньої щелепи щурів у динаміці репаративного остеогенезу за умов надлишкового надходження до організму нітрату натрію, мкмоль/г ($M \pm m$, $n=50$)

Термін після відтворення перелому кісток нижньої щелепи	III група (перелом без нітратної інтоксикації)	IV група (перелом + нітрат (60 діб))	V група (перелом + нітрат + L-NAME)	VI група (перелом + нітрат + аміногуанідин)	VII група (перелом + нітрат + L-аргінін)
Через 14 діб	1.69 \pm 0.13 *	2.63 \pm 0.10 */**/**	2.24 \pm 0.12 **/****	2.08 \pm 0.07 **/****	2.5 \pm 0.18 */**
Через 28 діб	1.55 \pm 0.08 *	1.89 \pm 0.12 **/****	2.06 \pm 0.14 **	1.79 \pm 0.11 ***	2.12 \pm 0.15 **

На 28 добу після моделювання перелому нижньої щелепи не відбувалося вірогідних змін вмісту N-ацетилнейрамінової кислоти при введенні даних препаратів відносно четвертої групи на той же строк остеогенезу. Але при введенні L-NAME та L-аргініну відбувалося вірогідне збільшення показника відносно групи тварин на той же термін після операції без попередньої інтоксикації на 32,9% та 36,8% відповідно. При додаванні аміногуанідину цей показник вірогідно збільшувався на 22,8% відносно показника при 60-денній нітратній інтоксикації.

Отже, на 14 добу після моделювання перелому на фоні 60-денної нітратної інтоксикації мало місце вірогідне зменшення рівня N-ацетилнейрамінової кислоти у кістковій тканині нижньої щелепи при введенні селективного (L-NAME) та неселективного інгібітора індукції NOS (аміногуанідину). Такі дані корелюють із показниками рівня фукози, незв'язаної з

білками, та можуть вказувати на активізацію процесу перебудови кісткової тканини.

При дослідженні вмісту гексуронових кислот у кістці нижньої щелепи на 14 добу після моделювання перелому на фоні хронічної інтоксикації нітратом натрію при додаванні L-NAME вірогідне збільшення спостерігалось відносно першої, другої і третьої груп на 93,9%, 36,9% та 68,4% відповідно. При дії аміногуанідину було характерно вірогідне зменшення показника відносно другої контрольної групи на 18,2%. А для L-аргініну – збільшення на 27,3% відносно першої контрольної групи тварин. Відносно четвертої дослідної групи (моделювання перелому на тлі хронічної нітратної інтоксикації) при введенні L-NAME спостерігалось достовірне збільшення показника на 14,3%, а при введенні аміногуанідину та L-аргініну – зменшення на 31,7% та 25,0% відповідно.

Таблиця 6.

Вплив пригнічення та індукції NO-синтаз на вміст гексуронових кислот у кістках нижньої щелепи щурів у динаміці репаративного остеогенезу за умов надлишкового надходження до організму нітрату натрію, мкмоль/г ($M \pm m$, $n=50$)

Термін після відтворення перелому кісток нижньої щелепи	III група (перелом без нітратної інтоксикації)	IV група (перелом + нітрат (60 діб))	V група (перелом + нітрат + L-NAME)	VI група (перелом + нітрат + аміногуанідин)	VII група (перелом + нітрат + L-аргінін)
Через 14 діб	1.52 \pm 0.14	2.24 \pm 0.11 */**/**	2.56 \pm 0.08 */**/**/****	\pm 0.08 ***/****	\pm 0.14 */****
Через 28 діб	0.93 \pm 0.08 *	1.99 \pm 0.08 */**	\pm 0.15 */**	\pm 0.12 ***/****	1.62 \pm 0.13 **/****

Вірогідне збільшення рівня досліджуваного показника у кістковій тканині при введенні неселективного

інгібітору NOS (L-NAME) на 14 добу після операції може вказувати на протективну роль конституціона-

льної NOS на вміст гексуранових кислот за умов хронічної нітратної інтоксикації. Причому, введення селективного пригнічення iNOS аміногуанідином має зворотній вплив на вміст даного показника.

На 28 добу після відтворення перелому спостерігалось збільшення даного показника відносно інтактної групи на 63,6% при введенні L-NAME за умов хронічної нітратної інтоксикації. Відносно другої групи тварин було характерне зменшення цього показника на 34,8% після використання аміногуанідину. При введенні L-NAME та L-аргініну відбувалося збільшення рівня гексуранових кислот відносно третьої групи щурів (моделювання перелому без попередньої інтоксикації) на 132,3% та 74,2% відповідно. Відносно четвертої дослідної групи вірогідне зменшення досліджуваного показника спостерігалось при використанні аміногуанідину та L-аргініну на 38,7% та 18,6% відповідно. Протективна роль L-аргініну в репаративному процесі за умов нітратної інтоксикації може пояснюватися його позитивним впливом на утворення такого компонента сполучної тканини, як проліну (попереднику гідроксипроліну) [9], та стимуляцією продукції соматотропного гормону [10].

Отже, вплив селективного інгібітора iNOS та субстрату NOS на рівень гексуранових кислот 28 добу після моделювання перелому є аналогічним, як і на більш ранній строк репаративного процесу в кістковій тканині нижньої щелепи.

Висновки

1. Зміни рівня хондроїтинсульфату в кістковій тканині нижньої щелепи при моделюванні її перелому на фоні хронічної нітратної інтоксикації не залежать від активності NO-синтаз.

2. Ведення неселективного (L-NAME) та селективного інгібітору iNOS (аміногуанідину) викликає вірогідне зниження на 14 добу після відтворення перелому нижньої щелепи вмісту фукози, незв'язаної з білками, та N-ацетилнейрамінової кислоти, що може свідчити про активізацію процесу перебудови кісткової тканини та про вплив NO-синтазного шляху утворення оксиду азоту на біохімічний склад кісткової тканини при репаративній регенерації за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію.

3. Вміст гексуранових кислот у кістковій тканині нижньої щелепи при моделюванні її перелому на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію залежить від активності NO-синтаз, причому збільшення даного показника при неселективному блокуванні NOS вказує на протективний вплив конституціональної NOS на ранніх строках репаративної регенерації за умов 60-денної інтоксикації нітратом натрію на рівень даного показника. А введення селективного інгібітора iNOS-синтази та субстрату NOS викликає вірогідне зменшення даного показника при хронічній нітратній інтоксикації на обох строках репаративного процесу, що вказує на активізацію процесу перебудови у кістковій тканині нижньої щелепи.

Література

1. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / Тимофеев А.А. (4-е изд. перераб. и доп.). – К. – СОО «Красная Рута –Турс». – 2004. – 1062 с.
2. de Albuquerque RF Jr. Trigeminal nitric oxide synthase expression correlates with new bone formation during distraction osteogenesis / de Albuquerque RF Jr, Aparecida Del Bel E, Brentegani LG, Moura de Oliveira MT, Mardegan Issa JP. // *Calcif Tissue Int.* – 2008. – V.82, N4. – P. 309-15.
3. Diwan A.D. Nitric Oxide Modulates Fracture Healing. / A.D. Diwan, M.X. Wang, D. Jang, Wei Zhu G.A. Murrell // *J. of Bone and Mineral Research.* – 2000. – Vol.15, N2. – P. 342-351.
4. van't Hof R.J. Nitric oxide and bone / R.J. van't Hof, S.H. Ralston // *Immunology.* – 2001. – Vol.103, N3. – P.255-261.
5. Костенко В.О. Механізми порушення окисних процесів у тканинах при надлишковому утворенні оксиду азоту з екзогенних попередників / В.О. Костенко, А.Г. Костенко, С.В. Денисенко та ін. // *Клін. та експ. патол.* – 2004. – Т.3, № 2 (Ч.1). – С.202-204.
6. Асатиани В.С. Новые методы биохимической фотометрии / В.С. Асатиани. – М. – 1965. – 272 с.
7. Камышников В.С. Клиническая биохимия / В.С. Камышников. – Минск, «Беларусь». – 2000. – Т.2. – 463 с.
8. Костенко В.А. Не только концентрация, но и происхождение оксида азота определяет его патогенетическую или саногенетическую роль / В.А. Костенко, И.В. Батушина, А.А. Левков [и др.] // *Патологія.* – 2008. – Т.5, №2. – С.58.
9. Barbul A. Proline precursors to sustain Mammalian collagen synthesis / A. Barbul // *J. Nutr.* – 2008. – V. 138, №10. – P. 2021S-2024S.
10. Wu G. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease / G. Wu, F.W. Bazer, T.A. Davis [et al.] // *Amino Acids.* – 2009. – V. 37, №1. – P. 153-168.

Summary

THE INFLUENCE OF NO-SINTASES INHIBITION AND INDUCTION ON MANDIBLE'S BONE TISSUE BIOCHEMICAL STRUCTURE IN A CASE OF FRACTURE MODULATION AND CHRONIC SODIUM NITRICUM INTOXICATION.

Dolzhkovaya E.P., Kostenko V.O.

Key words: reparative regeneration, sodium nitritum, mandible, biochemical research, NO-sintases activity.

An activity of NO-sintases affects the reparative osteogenesis during the mandible's fracture modulation at rats in the conditions of 60-days long nitric intoxication. It was established in the research of biochemical indicators of mandible's bone tissue that the level of chondroitin-sulfate doesn't depend on NO-sintases activity in the condition of fracture modulation and chronic sodium nitritum intoxication. The levels of non-united with proteins fucose and N-acetylneiraminic acid in the mandible's bone tissue authentically decreased after nonselective (L-NAME) and selective iNOS (amynoguanidyne) inhibitors introduction at the 14th day after fracture modulation. In a case of experimental mandible's fracture, excessive entering of sodium nitritum and introduction of nonselective (L-NAME) NO-sintases inhibitor the increasing of hexurone acid was registered on the 14th day. The level of hexurone acid deceased on the 14th and 28th day after the experimental fracture and introduction of selective iNOS (amynoguanidyne) inhibitor and NOS substrate (L-arginin).

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

Матеріал надійшов до редакції 21.05.2010 р.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

© Беденко Э.П., Веремей А.Г.
УДК 615.32

ЦЕЛЕБНЫЕ РАСТЕНИЯ ПОЛТАВЩИНЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Беденко Э.П., Веремей А.Г.

Высшее государственное учебное заведения Украины "Украинская медицинская стоматологическая академия", г.Полтава

Виявлено сучасний стан ресурсів дикоростучих лікарських рослин Полтавщини. У даній статті наведені назви рослин, що найбільш ефективно впливають на організм людини при захворюваннях органів дихання, виявлені їх запаси на території Полтавщини, картировані сировинні масиви. Досліджувана сировина відповідає "Медико-біологічним вимогам і санітарним нормам", є безпечною для здоров'я, може бути використана для лікування населення. Проведено санітарно-епідеміологічний контроль досліджуваних видів на нешкідливість і радіонукліди.

Ключові слова: цілющі рослини, захворювання органів дихання.

Виявлено современное состояние ресурсов дикорастущих лекарственных растений Полтавщины. Приведены названия растений, наиболее эффективно действующих на организм человека при заболеваниях органов дыхания, проведено картирование сырьевых массивов, выявлены их запасы. Исследуемое сырье соответствует «Медико-биологическим требованиям и санитарным нормам», безопасно для здоровья и может быть использовано для лечения населения.

Цель данной работы – провести инвентаризацию видового состава лекарственных растений Полтавщины, выявить их сырьевые массивы и современное состояние ресурсов, запасы растений, наиболее эффективно действующих на организм человека при заболеваниях органов дыхания [1-5].

Результаты исследований и их обсуждение

Названия заболеваний органов дыхания приводим в соответствии с Международной статистической классификацией болезней [6].

Для профилактики, лечения и реабилитации этих заболеваний мы рекомендуем растения:

- при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей (остром назофарингите, фарингите, рените, боли в горле): цвет бузины черной *Sambucus nigra*, мать-и-мачеху *Tussilago farfara*, землянику – *Fragaria vesca*, ромашку аптечную – *Matricaria recutita*, шалфей – *Salvia officinalis*, ясменник – *Asperula odorata*, ятрышник – *Orchis palustris*;

- при остром синусите (воспаления, нагноения): алтей – *Althea officinalis*, буквицу – *Betonica officinalis*, кровохлебку – *Sanguisorba officinalis*, ольху – *Alnus glutinosa*, череду – *Bidens tripartita*, фиалку трехцветную – *Viola tricolor*;

- при остром тонзиллите: веронику – *Veronica officinalis*, донник желтый – *Melilotus officinalis*, календулу – *Calendula officinalis*, шиповник – *Rosa canina*;

- при остром ларингите и трахеите: девясил – *Inula helenium*, ежевику – *Rubus caesius*, зверобой – *Hypericum perforatum*, клевер – *Trifolium pratense*, липу – *Tilia cordata*, подорожник – *Plantago major*, хвощ полевой – *Equisetum arvense*, ячмень – *Hordeum vulgare*;

- при гриппе и пневмонии (вирусной, бактериальной, хламидиозной, неуточненной): горец птичий – *Polygonum aviculare*, девясил – *Inula helenium*, душица – *Origanum vulgare*, калган – *Potentilla erecta*, калина – *Viburnum opulus*, липу – *Tilia cordata*, подорожник – *Plantago major*, полынь – *Artemisia absinthium*, солодку – *Glycyrrhiza glabra*, сушеница – *Gnaphalium uliginosum*, фиалка трехцветная – *Viola tricolor*, шиповник – *Rosa canina*;

- при хронических заболеваниях нижних дыхательных путей (бронхит простой и слизисто-гнойный, неуточненный): алтей – *Althaea officinalis*, анис – *Anisum vulgare*, буквица – *Betonica officinalis*, гречиха – *Fagopurum sagittatum*, донник – *Melilotus officinalis*, тысячелистник – *Achillea millefolium*, укроп – *Anetum graveolens*, хмель – *Humulus lupulus*;

- при астме: алтей – *Althaea officinalis*, анис – *Anisum vulgare*, горец перечный – *Polygonum hydropiper*, девясил – *Inula helenium*, дрок красильный – *Genista tinctoria*, калина – *Viburnum opulus*, конопля – *Cannabis sativa*, полынь – *Artemisia absinthium*, тимьян – *Thymus vulgaris*, тополь черный – *Populus nigra*, шалфей – *Salvia officinalis*;

- при болезнях легких, вызванных факторами внешней среды (пневмокониозы, последствия влияния угольной, кремниевой пыли, асбеста): буквицу – *Betonica officinalis*, окопник – *Symphytum officinalis*, ятрышник – *Orchis palustris*;

- при гнойных и некротических состояниях нижних дыхательных путей (гангрена, абсцесс легких с пневмонией): аир – *Acorus calamus*, барбарис – *Berberis vulgaris*, вьюнок – *Convolvulus arvensis*, горец птичий – *Polygonum aviculare*, горичет – *Adonis vernalis*, зубровку – *Hierochloa odorata*, калган – *Potentilla erecta*, одуванчик – *Taraxacum officinalis*, окопник – *Symphytum officinalis*, очиток – *Sedum acre*, пижму – *Tanacetum vulgare*, подорожник – *Plantago major*, полынь – *Artemisia absinthium*, хвощ полевой – *Equisetum arvense*, хмель – *Humulus lupulus*, череда – *Bidens tripartita*;

- при болезнях плевры (плеврит, плевральная бляшка, утолщение плевры): алтей – *Althaea officinalis*, анис – *Anisum vulgare*, гравилат – *Geum ur-*

banum, девясил – *Inula helenium*, калину – *Viburnum opulus*, капусту – *Brassica oleracea*, клевер – *Trifolium pratense*, липу – *Tilia cordata*, окопник – *Symphytum officinalis*, тимьян – *Thymus vulgaris*, шалфей – *Salvia officinalis*, ячмень – *Hordeum vulgare*;

- при дыхательной недостаточности (сердечно-дыхательная, хроническая, респираторная): анис – *Anisum vulgare*, боярышник – *Grataegus sanguinea*, горец птичий – *Polygonum hydropiper*.

На территории исследований нами выявлены лекарственные растения и их продуктивные сырьевые массивы: аира, алтея, ольхи, полыни, сушеницы, девясилы, спорыша, мать-и-мачехи, тимьяна, бузины, кровохлебки, широко применяемые в пульмонологии. Запасы этих растений приведены в таблице 1.

Табл. 1
Запасы сырья лекарственных растений Полтавщины особо важных для профилактики и лечения заболеваний органов дыхания

Вид	Сырье	Плотность запаса, г/м ² (трав) г/100м ² (дер) (сырой массы)	Выход возд-сухой массы %	Общая площадь зарослей, га	Биологич. запас, т (возд. – сухой массы)	Эксплуатац. запас, т (возд. – сухой массы)	Возможный ежегодный объем заготовок, т (возд. – сухой массы)
<i>Achillea millefolium</i>	трав	110 – 210	30	120	45,000	12 – 15	6 – 7,5
<i>Acorus calamus</i>	корневища	136 – 185	20	110	35,200	8,800	1,760
<i>Adonis vernalis</i>	трав	12 – 72	20	125	210 (кг)	–	–
<i>Alnus glutinosa</i>	соплодия, соцветия	6 – 115	40	525	179,550	161,500	5,510
<i>Althaea officinalis</i>	корни	125 – 180	22	5	113,2 (кг)	–	–
<i>Artemisia absinthium</i>	трав	150 – 260	30	510	76,500	19,500	19,500
<i>Gnaphalium uliginosum</i>	трав	25 – 26	25	65	6,565	1,645	0,825
<i>Inula helenium</i>	корневища	160 – 210	30	2,3	127,65 (кг)	–	–
<i>Petassites hybridus</i>	листья	120 – 230	20	360	116280	38960	12 – 13
<i>Polygonum aviculare</i>	трав	25 – 110	23	150	21,300	10,650	10,650
<i>Tanacetum vulgare</i>	соцветия	170 – 240	25	230,5	71,455	17,863	17,890
<i>Thymus serpyllum</i>	трав	20 – 181	20	7,6	2,591	0,648	0,324
<i>Tussilago farfara</i>	листья	148 – 320	20	130	60,450	17,500	8,750
<i>Sanguisorbia officinalis</i>	корневища	130 – 186	25	3,5	138,25	–	–

Сухое сырье исследуемых лекарственных растений соответствует «Медико-биологическим требованиям и санитарным нормам качества продовольственного сырья и пищевых продуктов» №5061-89, ДР-97, безопасно для здоровья и может быть использовано без ограничений.

Материалы исследований внедрены в медицинскую практику в 1997 – 2010 г.г. в санаториях ЗАО «Миргородкурорт» для профилактики и лечения заболеваний органов дыхания. Оздоровлено более 250 пациентов с пульмонологическими заболеваниями.

Литература

- Беденко Э.П., Веремей А.Г. Целебные растения Полтавщины и перспективы их использования при заболеваниях органов пищеварения // Проблемы экологии та медицини.— 2002.— Т.6, №1.— С.47-48.
- Беденко Э.П., Веремей А.Г. Целебные растения Полтавщины (профилактика и лечение новообразований) // Проблемы экологии та медицини.— 2002.— Т.6, №3-4.— С.11-12.
- Беденко Э.П., Веремей А.Г. Целебные растения и грибы Полтавщины, перспективы их применения при заболеваниях органов мочеполовой системы // Проблемы экологии та медицини.— 2002.— Т.6, №6.— С.34-35.
- Беденко Э.П., Веремей А.Г. Лекарственные растения Полтавщины и перспективы их использования (профилактика и лечение паразитарных заболеваний) // Проблемы экологии та медицини. – 2009. – Т.13, №1-2. – С.65-66.
- Веремей А.Г. Ресурсы дикорастущих лекарственных растений Полтавщины. – Полтава. – 2007. – 124с.
- Міжнародна статистична класифікація хвороб ККХ-10. Короткий адаптований варіант для використання в Україні. – К., 1998. – 307с.

Summary

CURATIVE HERBS OF THE POLTAVA REGION, PERSPECTIVES OF THEIR APPLICATION AT THE DISEASES OF RESPIRATORY ORGANS.

Bedenko E.P, Veremey A.G..

Key words: curative herbs, diseases of the respiratory organs

There was revealed the modern state of resources of wildy growing medicinal herbs of the Poltava region, In this ar-respiratory organs, revealed their stocks on the territory of the Poltava region, mapped raw materials massives. The studied raw materials correspond to "Medico-biological demands to the sanitary norms", harmless for the health and can be used for treatment of population. There was conducted the sanitary-epidemiological control of the investigated types on their harmlessness and radio nucleotides.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

Матеріал надійшов до редакції 12.04.2010 р.

До відома авторів

1. Статті публікуються українською, російською або англійською мовою.
2. До статті додається акт експертної комісії про відсутність інформації, що становить державну таємницю та направлення установи. В направленні засвідчується, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.
3. Авторський оригінал складається з двох примірників: – тексту (стаття 15 стор., огляд – 20 стор., коротке повідомлення – 7 стор.);
 - списку літератури (статті до 20, огляди до 50, короткі повідомлення – до 15 джерел);
 - таблиць;
 - малюнків (не більше 4);
 - підписів до рисунків;
 - рефератів українською, російською та англійською мовами обсягом по 0,5 стор.
4. На першій сторінці зазначаються:
 - 1) шифр УДК;
 - 2) прізвища авторів, ініціали, наукові ступені та звання;
 - 3) назва статті;
 - 4) установи, де працюють автори, місто;
 - 5) ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті.

На останній сторінці тексту власноручні підписи всіх авторів: прізвище, ім'я та по-батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, домашній) автора, з яким редакція має спілкуватися. Підписами автори також засвідчують, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

Вступ повинен відображати стан проблеми та встановлювати мету дослідження.

5. Текст друкується шрифтом не менше 2,8 мм на білому папері насиченим кольором через два інтервали на одній сторінці аркуша формату А4 (210×297 мм), поля з усіх боків по 20 мм. При підготовці тексту на комп'ютері крім роздрукованого матеріалу **потрібно надавати дискету**, при цьому текст статті повинен бути в форматі **Microsoft WORD**. Це значно прискорить проходження статті в редакції.

6. Всі величини приводяться в одиницях СІ.

7. На звороті рисунків олівцем ставлять їхні порядкові номери, прізвище першого автора скорочена назва статті; на мікрофото – його верх і низ. У рукопису на лівому полі сторінок вказують місця таблиць, які друкуються на окремих аркушах і рисунків.

8. Список літератури оформлюється на окремих сторінках без скорочень. Автори подаються за абеткою, спочатку кирилицею, потім латиницею. Посилання в тексті зазначаються цифрами **у квадратних дужках**.

Порядок оформлення: для монографій – прізвище, ініціали, назва книги, місце видання, видавництво, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщують статтю.

9. Редакція залишає за собою право на наукове і літературне редагування статті.

Додаток до правил оформлення статей

Рекомендовано міжнародним комітетом з науки про лабораторних тварин та підтримано ВОЗ

Необхідно подавати наступну інформацію:

- вид тварин;
- генетичний статус: лінія (згідно правил стандартного позначення ліній лабораторних тварин) – медико-біологіческих исследований. – М., 1983. – С. 13-18.;
- категорія лабораторних тварин або їх мікробіологічний статус – Э.Х.Абдрашипова, Т.И.Зайцев, Т.П.Комаров и др. Стандартизация лабораторных животных по состоянию здоровья. //Ланималогия. – 1993. – №1. С. 7-12.;
- масу або вік тварин на початку експерименту, краще обидва показники;
- карантин або тривалість періоду акліматизації під час перевезення тварин на великі відстані;
- Утримання тварин під час експерименту (параметри мікроклімату, температура, вологість, об'єм повітря, світловий режим, тип клітин, тип підстилки);
- відповідність нормативів утримання тварин загальноприйнятими (Європейська конвенція по захисту хребтових тварин, що використовуються з експериментально або іншою метою. – Страсбург, 1986);
- годування (ГОСТ або фабрична маркировка корму, режиму надання їжі та води);
- джерело набуття тварин та наявність сертифікату якості тварин;
- кількість тварин. Описати всі процедури, які виконуються на тварині протягом часу, дози препаратів, що вводилися, хірургічні втручання та інші дії, що можуть спричинити тварині біль, а також відмітити використання при цьому методів анестезії.

При проведенні експерименту науковці повинні керуватися принципами гуманного відношення до лабораторних тварин, що використовуються в дослідках.

Information for authors

The Medical and Ecological Problem

In order to comply with the international regulations, the authors are strongly encouraged to consult the "Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals" at www.icmje.org.

Review, original and case-reports in Russian, Ukrainian or English are considered for publication in the quarterly *The Medical and Ecological Problem*. The original papers are peer-reviewed. Usually editorial staff chooses two readers who review papers during two weeks. The manuscript with review is sent to authors and after being corrected is delivered to editorial office to final acceptance.

However all review articles are accepted by Editor-in-Chief after taking advice of Editorial Board. A complete manuscript on floppy disc and two print-out copies should be submitted to the journal editor. The editor reserves the right to alter and correct the manuscript considered for publication in a way that will not change its overall value. Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to authors for correction. By submitting a paper to the editor, authors thereby confirm the original form of the papers, which means that the copyright or any other rights of property of the third party are not violated nor the paper has been previously published or submitted for publication elsewhere and "We declare we do not workup on animals". After publishing the paper, the authors transfer the copyright to *Editorial Office*. Additionally manuscript must include the clause: "We declare that during research there were all patient's principles observed due to Helsinki Convention". In the case of reprints from other journals the authors are obliged to warrant permission from respective editors. Manuscript in both Russian, Ukrainian and English should be prepared in an electronic form. *Title of the paper* in Russian, Ukrainian and English should be concise, it should not exceed 120 characters. A subtitle is acceptable. The title, is to be followed by names of authors, including first names, and affiliations. Main author and address for correspondence should be provided. It is indeed necessary to follow the guidelines on the title length.

Summary should be prepared in Russian, Ukrainian and English and not exceed 250 words. It must be structured within introduction, aim, material and methods, results and conclusion parts.

Key words provided in both Russian, Ukrainian and English should not exceed 7 in number.

The paper itself should be written in a concise and clear way; neither medical nor scientific slang words or phrases can be accepted. The text of original papers should be divided into paragraphs, including materials and methods, results and discussion. Latin names, as microorganisms and foreign words should be written in italics.

Abbreviations, symbols and units. Only common abbreviations may be left unexplained. Less known abbreviations and symbols must be explained when used for the first time in the manuscript. No abbreviations are acceptable in the title. SI units are recommended; however, also other generally used units (l, min., h, C, Da, cal) are accepted.

Figures (drawings, photographs) should be numbered. Figure captions should be printed on a separate page. If figures are taken from published sources, the author must get appropriate editor's approval to publish them. Acknowledgment should be given at the end of the caption for such a figure. Color figures can be included for publication, however, in each case this should be agreed with the editor. Drawings should be prepared using tools available in word processors, in *Excel* or specialist editors. Figures drawn professionally in black India ink on white paper are also acceptable. Photographs must be of high quality. *Tables* should be on separate sheets, numbered consecutively and headed by a concise title. Put explanatory material in footnotes. Figures are adjuncts to the text and should not repeat material presented therein. *References* should be quoted subsequently in the text in square brackets [1,2]. Unpublished data can be referred to providing the source of information in brackets in the text. Each reference should include: Author's name and initial(s). Article name. Title. Abbreviated name of journal. Year; Volume: pages.

