

## - С Т А Т Т І - ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Гнатюк В.В., Березнякова А.І.

УДК 615.454.2:616.351:616-002.153

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ СУПОЗИТОРІЇВ „ПАНТЕЗІН” НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРОКТИТУ, ВИКЛИКАНОГО РЕКТАЛЬНИМ ВВЕДЕННЯМ ФЕНОЛУ

**Гнатюк В.В., Березнякова А.І.**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

*Представлены результаты эффективности суппозиторий «Пантезин» при экспериментальном феноловом проктите. Показано, что суппозитории не влияют на массу тела и ректальную температуру крыс, показатели клинической крови, уменьшают площадь некроза слизистой оболочки прямой кишки, количество точечных кровоизлияний и активно способствуют регенерации слизистой оболочки.*

**Ключевые слова:** проктит, фенол, площадь некроза, клинические симптомы, эффективность

Сьогодні спостерігається зростаючий інтерес клініцистів і фармакологів до проблем проктології, що спричинено значним зростанням захворювань прямої кишки. За даними літератури від 40 до 70% хворих з виразковим колітом спочатку страждають на проктит або проктосигмоїдит [1, 2]. ВООЗ у 1998 р. опубліковано звіт про те, що на сто тисяч населення 80 чоловік страждають запальними захворюваннями прямої кишки. А за результатами De Dombal F.T. [15] хвороби прямої і товстої кишок зустрічаються в середньому у 300 з 1000 обстежених. Наприкінці 20 століття вони набули великого соціального значення, оскільки стали частою причиною тривалої непрацездатності та інвалідизації людей, як літнього, так і молодого віку [1, 2, 5, 13].

У зв'язку з цим, актуальною проблемою сучасної фармакології є розробка нових методів лікування даної нозологічної групи хвороб. Важливість проблеми зумовлена також і тим, що лікування запальних захворювань одночасно є основним методом профілактики рака прямої та ободової кишок, що, згідно зі статистичними даними, зустрічається частіше, ніж рак шлунку [5].

Особливу увагу в останні 5 років надають консервативній терапії з додаванням комплексів природнього походження та вітамінів [9, 11]. У зв'язку з цим, метою даної роботи є вивчення ефективності нових супозиторіїв „Пантезін” при експериментальному феноловому проктіті.

#### Матеріали та методи дослідження

Феноловий проктит викликали за А.М. Ногаллером і Г.А. Трубніковим [7] та удосконаленим нами методом [3]. Експерименти проводили на нелінійних щурах масою  $180 \pm 20$  г, яких утримували за стандартних умов виварію при сталій температурі та вологості повітря, з вільним доступом до води та їжі. Усі маніпуляції, що спричиняють біль, проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно), згідно міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986). Тварини були розподілені на 4 групи (по 10 тварин у кожній): перша – інтактний контроль; друга – контроль з проктітом без лікування; третя – дослідна група, яка отримувала супозиторії „Пантезін” в дозі 40 мг/кг (ЕД<sub>50</sub>); четверта – дослідна група, яка отримувала препарат порівняння „Анестезол” в дозі 22,5 мг/кг (ЕД<sub>50</sub>).

Склад свічок „Анестезол”: анестезін (0,1 г), дерматол (0,04 г), ментол (0,004 г), окис цинку (0,02 г), основа до загальної маси (2,7 г) [6]. До складу свічок „Пантезін” належить: декспантенол (0,1 г), анестезін (0,1 г), піроксикам (0,02 г), емульгатор №1 (0,06 г), поліетилен оксид 400 (0,17 г), поліетилен оксид 1500 (1,55 г).

В ранкові години натще щурам скляною паличкою подразнювали анус для рефлекторного визволення кишечника. Після чого через металевий зонд в пряму кишку (на глибину 1,5 см) вводили 5% розчин фенолу з розрахунку 0,2 мл на 100 г маси тварини. Затравку фенолом проводили протягом 5 діб 4 рази: першу і

другу, а також третю і четверту проводили з інтервалом 24 години, між другим і третім введенням інтервал складав 48 годин. Частота введення і концентрація розчину фенолу емпірично підібрані таким чином, щоб викликати запалення та звирозкування слизової оболонки прямої кишки і, за можливістю, довести до мінімуму загальнотоксичну дію хімічного агента. На 6 добу на поверхні слизової оболонки прямої кишки у тварин розвинувся набряк, гіперемія, крововиливи, широкі ділянки некрозу. Лікування тварин проводили протягом 3 діб з дня останнього введення фенолу.

Критеріями виразності клінічного перебігу проктиту послужили: загальний стан тварин; ректальна температура; динаміка маси тіла; морфологічний склад периферичної крові; швидкість зсідання еритроцитів; макроскопічні зміни слизової оболонки прямої кишки. На 4 добу лікування тварин декапітували і враховували ступінь ураження прямої кишки в порівнянні з контрольними, нелікованими тваринами: площа некрозу слизової оболонки прямої кишки (мм), стан оболонки прямої кишки в балах, довжина ураженої ділянки прямої кишки від довжини всієї прямої кишки у %, кількість крапкових крововиливів. Для оцінки інтенсивності патологічного процесу і впливу досліджуваних препаратів, при опису морфологічних змін проводили напівкількісну оцінку деяких ознак запалення у балах за трьома параметрами: набряк, гіперемія, крововиливи. Бали присуджували залежно від виразності ознак: 0 балів – ознака відсутня; 1 бал – ознака виражена незначно; 2 бали – ознака виражена помірно; 3 бали – ознака різко виражена. Потім визначали суму балів за трьома вказаними параметрами. Шматочки слизової прямої кишки фіксували у 10% розчині нейт-

рального формаліну, зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином за методом Ван Гізона [8]. Гематологічні показники вивчали за загальноприйнятими методами [4]. Статистичну обробку даних проводили методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стюдента [10].

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження показали, що у тварин контрольної групи після відтворення проктиту зростали як місцеві, так і загальні ознаки запалення. Місцево реакція на введення фенолу проявлялася сильним набряком, багатьма крововиливами, широким некрозом і гіперемією запальної ділянки прямої кишки. Проктит, викликаний фенолом, характеризувався різкою гіперемією періанальної ділянки, кров'яними виділеннями з анусу. Тварини були в'ялими, апетит знижений. За час досліду спостерігалось зменшення маси тіла тварин і підвищення ректальної температури на 1-2<sup>0</sup>С порівняно з тваринами інтактною групи. Ці зміни супроводжувалися лейкоцитозом, що підтверджує тяжкість захворювання. Отримані нами результати узгоджуються з даними інших дослідників, які проводили лікування проктиту в експерименті та клініці [11, 14].

Застосування досліджуваних препаратів послабляло клінічні симптоми захворювання, що виявлялося вже на 2 добу спостереження. Це підтверджувалося, насамперед, показниками динаміки маси тіла: тварини, яких лікували обома препаратами, швидше відновлювали втрачену вагу, ніж контрольні тварини (табл. 1).

Таблиця 1  
Вплив супозиторіїв «Пантезін» на масу тіла і ректальну температуру щурів на моделі фенолового проктиту, n = 10

Строки дослідження	Інтактний контроль	Контроль з патологією	Супозиторії «Пантезін»	Супозиторії «Анестезол»
Маса тіла, г				
ісход	210,12±9,03	215,00±11,37	214,29±14,10	215,71±9,01
1 доба	213,56±8,15	185,00±13,87*	187,86±17,16	183,57±11,87
2 доба	215,08±10,13	190,00±14,74*	198,57±18,45	201,14±12,34
3 доба	221,04±11,73	192,86±15,01*	195,00±18,45	198,86±13,53
Ректальна температура,				
ісход	37,1±0,4	37,2±0,3	37,3±0,5	37,6±0,4
1 доба	37,3±0,5	38,2±0,3	38,1±0,2	38,4±0,3
2 доба	36,9±0,3	39,4±0,3*	38,2±0,3**	38,6±0,3*
3 доба	37,0±0,3	38,7±0,2*	37,7±0,4**	38,2±0,2*

Примітки: \* p<0,05 – вірогідно по відношенню до інтактного контролю; \*\* p<0,05 – вірогідно по відношенню до проктиту без лікування.

Про покращення їх стану свідчили показники ректальної температури, нормалізація та позитивна динаміка гематологічних показників (табл. 2). Разом з цим, за період спостереження повної нормалізації гематологічних показників не спостерігалось (табл. 2).

Таблиця 2  
Вплив супозиторіїв «Пантезін» на показники периферичної крові щурів на моделі фенолового проктиту, n = 10

Показники	Строки лікування	Інтактний контроль	Проктит, без лікування	Проктит, який лікували супозиторіями	
				«Пантезін»	«Анестезол»
Гемоглобін, г/л	1 доба	112,60±6,48	137,50±5,04	132,50±1,88	132,00±3,61
	3 доба	112,60±6,52	111,25±3,90	123,83±4,25**	100,20±4,37
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	1 доба	5,01±0,20	4,76±0,23	4,85±0,15*	5,01±0,26
	3 доба	5,02±0,22	4,25±0,12	5,37±0,09**	5,18±0,16**
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	1 доба	9,52±0,80	21,18±3,73	20,47±1,80*	21,64±1,33
	3 доба	9,54±0,86	20,40±2,07	14,22±1,29**	15,46±0,87**
Лейкоцитарна формула, %					
Нейтрофіли: паличкоядерні	1 доба	4,00±0,48	4,25±0,63	4,33±0,49	4,00±0,71
	3 доба	4,00±0,55	4,75±0,63	4,17±0,48	4,40±0,24
Сегментоядерні	1 доба	11,18±1,72	11,78±0,63	11,17±0,75	10,80±0,97
	3 доба	11,20±1,71	13,50±1,04	12,00±1,15	13,20±1,32
Еозинофіли	1 доба	1,60±0,70	1,25±0,48	1,33±0,33	1,00±0,63
	3 доба	1,60±0,75	3,25±0,48	0,83±0,31*	0,60±0,24*

Лімфоцити	1 доба	80,60±2,00	78,25±1,31	82,17±0,98*	83,20±1,11*
	3 доба	80,60±2,11	76,25±2,63	82,17±0,91	80,20±1,28
Моноцити	1 доба	2,20±0,95	4,25±0,63	0,67±0,33*	1,00±0,45*
	3 доба	2,20±0,97	1,25±0,63	0,83±0,40	1,40±0,40
ШОЕ, мм/год	1 доба	3,30±0,36	9,14±1,71	8,29±1,71	8,86±1,50
	3 доба	3,35±0,38	7,00±1,34**	4,29±0,64	4,57±1,30

Примітки: \*  $p < 0,05$  – вірогідно по відношенню до інтактного контролю;

\*\*  $p < 0,05$  – вірогідно по відношенню до проктиту без лікування.

Особливо показовими були зміни слизової оболонки прямої кишки у тварин, яких лікували, в порівнянні з контрольною, інтактною групою щурів. Так, площа некрозу була у 2,7 рази меншою при лікуванні супозиторіями „Пантезін” та в 2 рази – при застосуванні супозиторіїв „Анестезол” (табл. 3). Значно зменшувалася також кількість крапкових крововиливів і довжина ураженої ділянки слизової (табл. 3).

Таблиця 3  
Вплив супозиторіїв „Пантезін” на стан слизової оболонки щурів на моделі фенолового проктиту,  $n = 10$

№ п/п	Умови досліджу	Площа некрозу, мм	Кількість крапкових крововиливів	Стан слизової оболонки, бали	Довжина ураженої ділянки, %
1	Проктит без лікування	16,82±1,59	7,52±1,34	6,37±0,581	51,93±4,37
2	Проктит + супозиторії „Пантезін”	6,20±1,07*	4,28±0,87*	3,26±0,42*	28,34±5,13*
3	Проктит + супозиторії „Анестезол”	8,25±2,44*	5,34±1,49*	3,89±0,63*	32,61±3,17*

Примітки: \*  $p < 0,05$  – вірогідно по відношенню до проктиту без лікування.

Як показали наші дослідження і „Анестезол” і „Пантезін” проявили достатньо виражену протизапальну і регенераторну дію. Однак, супозиторії „Пантезін” виявилися більш ефективними в порівнянні з супозиторіями „Анестезол”, що можливо пов'язано зі складом свічок.

За даними літератури [6] та власних досліджень, піроксикам і декспантенол значно перевершують за протизапальною і регенераторною активністю, дерматол та окис цинку, які належать до складу супозиторіїв „Анестезол”.

### Висновки:

Супозиторії „Пантезін” проявляють виражену протизапальну і регенераторну дію при експериментальному феноловому проктіті та можуть бути рекомендовані для клінічних випробувань.

### Література

1. Ашурков М.Г. Диагностика и распространенность проктологических заболеваний // Доктор. – 1997. – №1. – С.64-67.
2. Воробьев Г.И., Ривкин В.С. Абмудаторная диагностика и лечение проктологических заболеваний // Врач. – 1995. – №1. – С.31-33.
3. Готовкина В.В. Фармакологическое изучение противовоспалительных свойств производных 6-аминогексановой кислоты: Автореф. дис... канд. фарм. наук: 14.00.25 / Нац. фарм. акад. Украины. – Х., 2001. – 28 с.
4. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. – Элиста: АПП «Джангар», 1998. – 250 с.

5. Котешева И.А. Заболевания кишечника. Лечение и профилактика. – М.: ЭКЕМО-Пресс. – 2004. – 314 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2002. – Т.1. – С.292; 172; 310.
7. Ногаллер А.М., Трубников Г.А. Значение тканевой аутоаллергии при неспецифическом язвенном колите // Пробл. гастроэнтерол. Вып. 1. – Душанбе, 1966. – С.39-51.
8. Пирс Э. Гистохимия. – М.: изд-во «Иностранная литература», 1962. – 962 с.
9. Практична колопроктологія / В.М. Масляк, М.П. Павловський, Ю.С. Лозинський, І.М. Варивода / Львів: Світ, 1993. – 140 с.
10. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Основные фармакологические эффекты и дозы // Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – С. 192.
11. Тихонов А.И., Азаренко Ю.Н. Современные принципы терапии проктологических заболеваний // Провизор. – 1999. – №9. – С.37-38.
12. Тихонов В.Н. К оценке изменений массы внутренних органов животных в токсико-гигиенических исследованиях // Гигиена и санитария. – 1981. – №37. – С.58-59.
13. Хворостинка В.М., Феценко І.О., Сокруто О.В. Характеристика імунних порушень на хронічний коліт та можливість їхньої медикаментозної корекції // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – №6. – С.58-61.
14. Яковлєва Л.В., Авдєєва І.І. Лікування експериментального проктиту супозиторіями „Пропофен” // Клінічна фармація. – 2000. – Т.4, №2. – С.46-50.
15. De Dombal F.T. The epidemiology of inflammatory bowel disease IBD: Oxford Medical Publications, 1993. – P.96-126.

### Summary

#### EFFICACY OF SUPPOSITORIUM "PANTHESIN" ON STREAMING OF AN EXPERIMENTAL PROCTITIS CAUSED BY A RECTAL ADMINISTRATION OF PHENOLUM

Gnatyuk V.V., Berezhnyakova A.I.

**Key words:** proctitis, phenolum, area of a necrosis, clinical signs, efficacy

The results of efficacy of the suppository "Panthesin" are submitted at an experimental proctitis caused by the phenolum. It is shown, that suppositories do not influence the clinical parameters of a blood, mass of a body and rectal temperature in rats, reduce the area of rectal necrosis of a mucosa, quantity of dotted hemorrhages and awakely neogenesis of a mucosa.

National Pharmaceutical University Kharkov, Ukraine

Матеріал надійшов до редакції 26.12.05.

© Торянік Е.Л., Березнякова М.Є., Шевцов І.І., Болотов В.В., Колісник С.В.  
УДК 615.216.2.57.089.5.00.5

## ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ АМІДУ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

**Торянік Е.Л., Березнякова М.Є., Шевцов І.І., Болотов В.В., Колісник С.В.**  
Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків

*Изучено влияние амида 2-оксоиндолин-3-глюксовой кислоты на тканевое дыхание. Определена концентрация пирувата и лактата в крови крыс при гемической гипоксии в разные сроки эксперимента (1, 3, 5, 7 и 10 дней). Установлено, что амид 2-оксоиндолин-3-глюксовой кислоты стимулирует тканевое дыхание, активизируя процессы гликолиза.*

**Ключовые слова:** амид, тканевое дыхание, гликолиз, лактат, пируват

У НФаУ протягом багатьох років проводяться дослідження, присвячені створенню антиоксидантних і антигіпоксичних препаратів із групи похідних 2-оксоіндолін-3-глюксової кислоти.

Відомо, що в патогенезі як гострої, так і хронічної гіпоксії крім медіаторів гіпоксії (гістаміну, серотоніну, кінінів та ін.) істотна роль належить процесам перекисного окислювання ліпідів [4, 5]. Одним з тестів, які характеризують стан процесів ПОЛ є співвідношення молочної і пірвіноградної кислот у крові і безпосередньо пов'язаний з ними показник вмісту надлишкової кількості лактату [1].

Метою даного дослідження є вивчення впливу аміду 2-оксоіндолін-3-глюксової кислоти на показники тканинного дихання в умовах хронічної гемічної гіпоксії.

### Матеріали і методи

Досліди проведені на 20 нелінійних щурах-самцях вагою 180-200г. Гемічну гіпоксію викликали за методом [3]. Мексидол і амід вводили тваринам в дозах 100 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно за годину до початку експерименту. Тканинне дихання досліджували шляхом визначення кількісного вмісту молочної (лактату) кислоти (МК) і пірвіноградної (пірувату) кислоти (ПК) у крові. Рівень МК встановлювали фотоколориметрично за методом Баркера-Саммерсона, заснованому на взаємодії оцтового альдегіду з п-оксидифенолом, при якому утворюється сполука, інтенсивність фарбування якої залежить від концентрації лактату; рівень ПК – уніфікованим фотоколориметричним методом за кольоровою реакцією з 2,4-динітрофенілгідразом [1, 2]. За даними концентрації лактата і пірувата в крові обчислювали величину «надлишку лактата», або «Excess lactate» (EL)

$$EL = (I_n - I_0) - (P_n - P_0) \cdot (I_0 / P_0),$$

де  $I_0$  і  $P_0$  – вихідна, контрольна кількість МК і ПК;

$I_n$  і  $P_n$  – кількість цих кислот після впливу різних факторів.

Статистична обробка матеріалів проведена з використанням t-критерію Стьюдента [3].

### Результати та їх обговорення

Дані експериментів з визначення кількісного вмісту лактату (МК) і пірувату (ПК) у крові тварин представлені в таблиці.

З таблиці видно, що вже в 1-у добу експерименту в крові щурів контрольної групи (тварин з гемічною гіпоксією) збільшувався вміст як МК, так ПК, хоча вірогідної різниці відповідних показників, серед цих

груп, виявити не вдалося ( $p > 0,05$ ). Величина ексцес-лактату мала негативне значення.

При розвитку гемічної гіпоксії, на 3-ю добу, в крові щурів підвищувався вміст МК ( $p < 0,05$ ) і меншою мірою – ПК ( $p > 0,05$ ). Цифрові характеристики ексцес-лактату ставали позитивними.

Під впливом аміду накопичення лактату затримувалося ( $p > 0,05$ ), рівень пірувату зберігався практично в межах норми. Величина ексцес-лактату мала негативне значення. Вплив мексидолу зводився до меншого накопичення в крові тварин лактату і пірувату в порівнянні з відповідними показниками контрольної групи. Однак надлишково збільшувалася кількість ексцес-лактату. Співставлення результатів аналізу крові тварин, які одержували амід і мексидол, виявили, що перший більшою мірою затримував накопичення МК і ПК.

До 5-ї доби досліду у тварин, які не одержували фармакологічних засобів, вміст лактату ( $p < 0,05$ ) і пірувату зростав, одночасно наростала величина ексцес-лактату. Введення щурам аміду сприяло стабілізації окислювально-відновних процесів, у результаті чого рівень лактату в них був вірогідно нижчим, ніж у контрольній групі тварин. Вміст пірувату мав тенденцію до збільшення, але це збільшення не було істотним ( $p > 0,05$ ). Величина ексцес-лактату здобувала позитивний знак. Мексидол також сприяв активації адаптаційних механізмів, але меншою мірою, ніж досліджуваний нами амід.

На 7-у добу експерименту відзначено зниження вмісту лактата і пірувата у всіх тварин. Однак у щурів контрольної групи вміст лактату зберігався на рівні, що вірогідно перевищує нормальний, у зв'язку з чим величина ексцес-лактату залишалася великою. Амід до 7-ї доби експерименту практично до норми відновлював у крові тварин концентрацію лактату і пірувату. Величина ексцес-лактату ставала негативною. Дія мексидолу була аналогічною дії аміду 2-оксоіндолін-3-глюксової кислоти, але менш значимою (виходячи з рівнів МК і ПК у крові тварин).

До 10-ї доби експерименту вміст лактату і пірувату у дослідних тварин знижувався до норми, однак у щурів контрольної групи величина ексцес-лактату залишалася позитивною.

Таблиця  
Вміст лактату та пірувату в крові щурів в умовах хронічної гемічної гіпоксії

Період експерименту, доба	Група тварин	Вміст, $\bar{X} \pm S_x$		
		лактату (МК)	пірувату (ПК)	ексцес-лактату
1-а	Контроль	1,60±0,10	118,0±11,68	-0,05
	Інтактна	1,49±0,08	106,33±14,08	-
3-я	Контроль	1,98±0,13	129,11±6,44	+0,17
	Інтактна	1,49±0,08	106,33±14,08	-
	3 амідом	1,64±0,09*	110,33±11,23*	-0,09
	3 мексидолом	1,90±0,14*	126,37±9,24*	+0,13
5-а	Контроль	2,36±0,19	144,78±11,13	+0,33
	Інтактна	1,49±0,08	106,33±14,08	-
	3 амідом	1,77±0,10	120,07±12,67*	+0,09
	3 мексидолом	2,24±0,21*	139,06±11,19*	+0,29
7-а	Контроль	2,02±0,16	126,25±12,22	+0,25
	Інтактна	1,49±0,08	106,33±14,08	-
	3 амідом	1,54±0,09**	111,29±17,51*	-0,02
	3 мексидолом	1,75±0,12*	114,64±13,33*	+0,14
10-а	Контроль	1,62±0,06	108,37±19,87	+0,1
	Інтактна	1,49±0,08	106,33±14,08	-
	3 амідом	1,49±0,126*	105,82±12,22*	-0,05
	3 мексидолом	1,52±0,17*	111,62±15,53*	-0,04

Примітки: \* -  $p > 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,05$ . порівняння по відношенню до контрольної групи.

Таким чином, вже на ранніх етапах гіпоксії, зумовленої хронічним впливом метгемоглобінутворювача, амід 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти гальмував утворення лактату, відновлюючи фізіологічні рівні лактату і пірувату (а звідси і величину ексцес-лактату) до 7-ї доби. Мексидол також відновлював фізіологічні величини лактату і пірувату. Однак його дія виявлялася лише на 9-10-у добу експерименту.

### Висновок

Вплив аміду 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на тканинне дихання зводиться до ранньої активації процесів гліколізу, у результаті чого гальмується утворення надлишку молочної кислоти.

### Summary

#### PHARMACOLOGICAL EFFECT OF AMIDE 2-OXOINDOLIN-3-GLIOXIL OF AN ACID.

Toryanik E.L., Bereznyakova M.Y., Shevtsov I.I., Bolotov V.V., Kolesnik S.V.

**Key words:** Amide 2-oxoindolin-3-glioxil of an acid, pyruvate, sodium lactate, haemic hypoxia.

The influence of Amide 2-oxoindolin-3-glioxil of an acid on fabric respiration is investigated. The concentration of a pyruvate and sodium lactate in a blood of rats is spotted at hemic hypoxia in different terms of experiment (1, 3, 5, 7 and 10 days). We suggest, Amide 2-oxoindolin-3-glioxil of an acid boosts fabric respiration, activating processes of a glycolysis.

National Pharmaceutical University Kharkov, Ukraine

### Література

1. Арутюнян А. Е., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы организма // Метод. рекомендации. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 104 с.
2. Левицкий Е.Л. Пути и механизмы фармакологической реализации антиоксидантного эффекта в клетке // Фармакологический вестник. – 1998. – №2. – С.68-71.
3. Сернов Л.Н., Гацур В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М.: Наука – 2000. – С. 243; 318-338.
4. Fulbert J.S., Cals M.J. Free radicals and clinical biology // Pathologic Biology. – 1992. – N1. – P.66-67.
5. Laurence D.R., Bennet R.N., Brown M.J. Clinical pharmacology. – Edinburg-London-New-York-Toronto: Churchill Livingstone. 1997. – 710 p.

Матеріал надійшов до редакції 26.04.05

© Пешкова О.В.

УДК. 796.389

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ПЕРЕТРЕНОВАНOSTІ У СПОРТСМЕНІВ\*

Пешкова О.В.

Харківська державна академія фізичної культури

*Охарактеризованы существующие подходы к диагностике перетренированности у спортсменов. Предложена и подтверждена эффективность новых методов ранней диагностики перетренированности у спортсменов с использованием двух групп двигательных заданий с учетом направленности спортивной деятельности.*

**Ключевые слова:** диагностика, перетренированность, спортсмены, двигательные задания, циклические виды спорта, игровые виды спорта

Перетренованість - це патологічний стан, що розвивається в спортсменів унаслідок хронічного фізичного перенапруження, клінічну картину якого визначають функціональні порушення в центральній нервовій системі [4,19].

В основі захворювання лежить перенапруження збуджувального, гальмового процесів чи їхньої рухливості в корі великих півкуль головного мозку. Це дозволяє вважати патогенез перетренованості аналогічним патогенезу неврозів [11,13]. Істотне значення в патогенезі захворювання має ендокринна система й у першу чергу гіпофіз і кора надниркових залоз. Так, за даними Г. Сельє (1960), при дії сильного подразника (стресора) в організмі розвивається загальний адаптаційний синдром, чи стрес, у процесі якого підсилюється діяльність передньої частки гіпофіза і кори надниркових залоз. Ці зміни в ендокринній системі багато в чому визначають розвиток адаптаційних реакцій в організмі до інтенсивної м'язової діяльності [1,11,21]. Однак хронічне фізичне перенапруження може привести до виснаження кори надниркових залоз і тим самим до порушення в організмі вироблених раніше адаптаційних реакцій [17,22].

Варто підкреслити, що в процесі розвитку перетренованості центральна нервова система включає і регулює стресові реакції. В основі ж патогенезу перетренованості лежить порушення процесів коркової нейродинаміки аналогічно тому, як це має місце при неврозах [3,7,8].

Незважаючи на проведені дослідження, дотепер не був розроблений набір лабораторних досліджень чи фізіологічних показників, що дозволяє виявити схований чи починаючийся синдром «перетренованості» [6,13]. Зміни рівня деяких біохімічних показників потенційно можуть указувати на розвиток синдрому «перетренованості». Але цей рівень змінюється під впливом інтенсивних тренувань, тому якщо не проводяться часті, регулярні обстеження спортсмена, що дозволяють установити індивідуальні граничні показники і «нормальний» діапазон їхніх коливань, ці дослідження не можуть з визначеністю діагностувати «перетренованість». Деякі дослідники прийшли до висновку, що зміни в кількості лейкоцитів, особливо

їхня низька кількість зі зниженням числа лімфоцитів, означає, що імунна система піддається стресу [7,22]. Інші учені вважають, що зміни коефіцієнта тестостерону і кортизола, викликані підвищенням рівня кортизола в результаті стресу і наступним придушенням виділення гонадотропінів і тестостерону, свідчать про «перетренованість» [1]. Нормальне співвідношення знаходиться в межах 0,1:0,06. Коефіцієнт 0,03 чи менш, безсумнівно, свідчить про «перетренованість», але при цьому його обов'язково потрібно оцінювати на тлі загальної клінічної картини.

Кілька інших простих фізіологічних показників можуть бути корисні у виявленні синдрому «перетренованості», якщо вони отримані в строго стандартизованих умовах [5]:

1.Тривалість і якість сну. Порушення сну і безсоння можуть бути першими ознаками стресу.

2.Частота пульсу по ранках, обмірювана в стандартних умовах, може показати ступінь відновлення після тренувань.

3.Вага людини. Стабільна вага по ранках (після спорожнювання) може бути показником адекватності відновлення рідини в організмі і харчування. Утрата ваги і зниження апетиту можуть бути сигналами, що свідчать про «перетренованість».

Відомий спосіб діагностики перетренованості у спортсменів є заснованим на відтворенні фізіологічних показників, що визначають функціональний стан спортсмена, і порівнянні їх з преморбідними показниками [5,14,18]. У якості фізіологічних показників функціонального стану спортсмена використовують гормональні (підвищений рівень епінефрину і норепінефрину, кортизону, адренокортикотропного гормону) і імунологічні показники крові (лімфоцитоз, кількість циркулюючих імунних комплексів, фагоцитоз та інші) [6,9,10]. Однак, ці показники не є специфічними у діагностиці перетренованості, тому що такі зсуви вище перелічених показників крові можуть спостерігатися при інших патологічних станах, наприклад захворюваннях крові (лейкози), аутоімунних захворюваннях (ревматизм, тиреоїдит, алергічні стани), психоемоційних напруженнях та стресових станах. Для вивчення цих показників потрібні складна апаратура та реакти-

\*Проблема розробляється згідно теми зведеного плану Держкомспорту України на 2001-2005 рр.: «Розробка єдиного інформаційного середовища навчання у вищих спортивних навчальних закладах, як засіб підвищення ефективності навчально-тренувального та навчально-оздоровчого процесу». Шифр теми: 2.1.15. Номер держреєстрації: 0101V006467. Підрозділ: «Комплексний підхід до фізичної реабілітації хворих із хронічними захворюваннями серцевої, дихальної, нервової та опорно-рухової системи з використанням сучасних комп'ютерних технологій».

ви, які багато коштують, що значно підвищує вартість діагностики. Спортсмени, як правило, не дуже сприяють відношенню до забору крові з вени, що приводить часто до негативних наслідків, що в значній мірі ускладнює процес проведення діагностики. Крім того, ці показники функціонального стану спортсмена виявляють тільки побічні ознаки розвинутої перетренованості, коли значно порушується неврологічний стан у спортсмена, в той час як вони не фіксують порушення координаційних можливостей спортсменів і розрахунку ними амплітуди рухів, які є відбитками основних змін у функції центральної нервової системи і які являються характерними на початкових стадіях перетренованості у спортсменів [8,13]. Це знижує вірогідність діагностики, тому що при цьому не забезпечується можливість визначення перетренованості на початкових (першій і другій) стадіях захворювання.

Все вищезазначене обумовлює актуальність дослідження і дозволяє сформулювати його мету.

Мета роботи: розробити та оцінити ефективність діагностичних рухових тестів для визначення початкових ступенів перетренованості у спортсменів різних видів спорту.

### Матеріали та методи

Дослідження проводилися на базі кафедри спортивної медицини і фізичної реабілітації Харківської державної академії фізичної культури, медико-відновлювальних центрів "Металіст", "Локомотив", "ХТЗ" м. Харкова. У дослідженнях приймали участь спортсмени ігрових видів спорту (футбол, баскетбол, волейбол) – 69 осіб, циклічних видів (пижи, легка атлетика, велоспорт) – 82 особи, які мали спортивну кваліфікацію від першого спортивного розряду до майстра спорту міжнародного класу (МСМК).

Методи дослідження: вивчення індексу помилок та пошукового комбінаційного індексу за розробленою нами методикою [15,16]. Отримані дані було оброблено пакетом статистичного аналізу Excel 2000 [12].

### Результати та їх обговорення

Нами було розроблено дві групи тестових рухових завдань, які дозволяють вже на початку розвитку перетренованості діагностувати цей стан у спортсменів при тренуванні різної спрямованості.

Психоневрологічною основою навчання тренуваних осіб новим вправам і накопичення в них рухового досвіду в процесі відновлення порушеного рухового стереотипу під впливом перетренованості є процеси запам'ятовування і збереження в пам'яті інформації про структуру виконуваних і рухових дій, які заучуються, що надходить у центральну нервову систему від різних рецепторів [2,3,20]. Обсяги і міцність цього запам'ятовування відносяться до кількісних характеристик рухової пам'яті [3]. Виконання нижче наданих двох груп рухових завдань має на меті виявити здібності центральної нервової системи щодо запам'ятовування, аналізу і відтворення і їх динаміку в ході застосування засобів медичної і фізичної реабілітації при початкових ступенях перетренованості в спортсменів.

1. Спосіб діагностики перетренованості у спортсменів, які займаються видами спорту, що засновані на виконанні циклічних монотонних рухів (легка атле-

тика, лижи, велоспорт і т.п.) здійснюють наступним чином [15].

На доріжці кінематометру з лінолеуму темного кольору довжиною 8 м і шириною 1,5 м, на відстані 3,5 м від переднього його краю проведена стартова лінія, з якої спортсмени після розминки роблять два стрибки з міста підряд на дальність з урахуванням їх результатів. Потім береться 50% від найбільш довгого з них і відмічається від стартової лінії по напрямку до переднього краю кінематометру. Досліджуваній становиться на 1,5 см далі відмітки, з'єднав ступні. Навколо них за допомогою лінійки малюється крейдою прямо кутовий контур з відстанню його до ступнів 1,5 см. Потім досліджуваній зі стартової лінії поштовхом обома ногами стрибає з міста, стараючись попасти ступнями у контур, не заступив на його сторони – задню, передню та бічні. Стрибки повторюються з інтервалами 30-60 с, кожний раз замірюючи при цьому точність приземлення у прямо кутовий контур. При цьому стрибкові вправи виконуються в спрощених умовах, тобто без ротації спортсмена під час стрибка і в ускладнених умовах, тобто з ротацією його на 90°. Прогнозуєма кількість можливих спроб при виконанні зазначених вправ в спрощених умовах складає 10 спроб. Наступного дня повторюється теж саме, але стрибки виконують в ускладнених умовах, тобто з ротацією спортсмена на 90°. Прогнозуєма кількість можливих спроб при виконанні вправ таким чином складає вже 20 спроб.

У випадку перетренованості у спортсменів виникають визначні зміни у функції центральної нервової системи, які характеризуються порушенням координаційних можливостей їх і розрахунків ними амплітуди рухів при виконанні даних вправ, що фіксується точністю приземлення спортсменів після стрибка в прямокутний контур. По завершенню вправ визначають індекс помилок за наступним співвідношенням:

$$Ind = \frac{n * 100}{m} \%, \text{ де: } Ind - \text{індекс помилок при вико-}$$

нанні зазначених вправ, %; n – кількість виконаних спроб без помилок при виконанні справ, шт.; m – пропонуєма кількість можливих спроб при виконанні вправ, шт.

Як правило, преморбідні показники (тобто при відсутності перетренованості) індексу помилок в спрощених умовах виконання стрибкових вправ складають 100-95%, а в ускладнених умовах – від 100% до 90%. При наявності індексу помилок від 95% до 50% в спрощених умовах виконання у досліджуваних нами спортсменів і від 90% до 40% - в ускладнених умовах виконання діагностують першу стадію перетренованості, а при наявності зазначеного індексу менш ніж 50% - в спрощених умовах виконання вправ і менш ніж 40% - в ускладнених умовах діагностують більш тяжку фазу захворювання – другу стадію перетренованості (табл. 1). Ці дані було підтверджено комплексом клінічних, імунологічних, біохімічних та функціональних досліджень.

Таблиця 1

Середня кількість спроб без помилок, яка приходить на одного спортсмена (циклічні види спорту), для досягнення точного виконання стрибка у прямо кутовий контур та величина індексу помилок (%) до захворювання та при розвитку перетренованості

Вид стрибка у прямокутний контур	Середня кількість спроб у стрибках на точність приземлення без помилок та величина індексу помилок (%)			p
	До захворювання (n = 82)	При перетренованості		
		I стадія (n = 61)	II стадія (n = 21)	
		X±m	X±m	
3 міста без повороту у польоті (із 10 спроб)	9,80±0,26 98,00%	6,85±0,24 68,50%	2,81±0,22 28,10%	<0,00001* <0,00001**
3 міста з поворотом у польоті (із 20 спроб)	19,38±0,40 96,90%	9,09±0,39 45,45%	4,24±0,42 21,20%	<0,00001* <0,00001**
* - порівняння між здоровими спортсменами та спортсменами з I стадією перетренованості				
** - порівняння між здоровими спортсменами та спортсменами з II стадією перетренованості				

\* - порівняння між здоровими спортсменами та спортсменами з I стадією перетренованості

\*\* - порівняння між здоровими спортсменами та спортсменами з II стадією перетренованості

Таке використання у якості фізіологічних показників функціонального стану спортсмена точності виконання комплексу доступних фізичних вправ в спрощених і ускладнених умовах, визначення індексу помилок при виконанні даних вправ і порівняння його з преморбідними показниками відповідно до вищезазначених співвідношень дозволяє визначити порушення координаційних можливостей і розрахунку амплітуди рухів у спортсмена, що характеризують певні зміни в його центральній нервовій системі вже на початкових стадіях перетренованості і підвищити, таким чином, вірогідність виявлення ознак початкових ступенів перетренованості. Це дозволяє заздалегідь виявити первинні симптоми захворювання центральної нервової системи, що викликані перетренованістю у спортсмена і призначити йому своєчасний курс лікування. Практика по використанню пропонуємого способу діагностики перетренованості у спортсменів, які займаються видами спорту, що засновані на виконанні циклічних монотонних рухів, показує, що строк реабілітації спортсменів скорочується в 2,5-3,5 разів за рахунок своєчасного виявлення цього захворювання і передбаченого їх лікування. В той час, використання стрибкових вправ на доріжці кінематометру з контролем і розрахунком приземлення спортсмена із заступом на бічні, передню та задню стінки прямокутового контуру з ротацією в момент стрибка на 90° і без неї як комплексу доступних фізичних вправ значно спрощує визначення основних показників, які характеризують зсуви у центральній нервовій системі на початкових стадіях захворювання, знижує собівартість діагностики і попереджує психологічне травмування спортсменів при її виконанні, тому що при цьому не потрібні забори крові з вени.

2. Спосіб діагностики перетренованості у спортсменів, які займаються, переважно, ігровими видами спорту [16].

В основу даного способу діагностики покладено ідею визначення у якості фізіологічних показників функціонального стану спортсмена показників, що можуть характеризувати зміни у функції центральної нервової системи. Це – тривалість часу запам'ятання і збереження в пам'яті спортсмена інформації щодо структури виконання їм комплексу із чотирьох і шести комбінацій симетричних рухів рук, що заучуються заздалегідь, а також спроможність спортсмена до створення нових комбінацій рухів рук на основі зазначеного їх комплексу. Спортсменам пропонується, орієнтуючись на показ демонстратора, запам'ятати ком-

плекс із чотирьох і шести комбінацій симетричних рухів рук, кожна з яких повинна починатися з вихідного положення "руки знизу" та закінчуватися поверненням рук в теж положення рухом, який є за рахунок.

У якості комплексу комбінацій рухів рук пропонуються наступні:

а) із чотирьох комбінацій: вихідне положення - руки знизу: 1 – Руки знизу – через сторони – доверху, зверху – через сторони – донизу, знизу – дугами уперед – уверх і зверху – дугами уперед – донизу; 2 – Руки через сторони – уверх, дугами уперед – донизу, дугами уперед – доверху, через сторони – донизу; 3 – Руки дугами вперед – доверху, дугами уперед – донизу, через сторони – доверху, дугами уперед – донизу; 4 – Руки дугами вперед – доверху, через сторони – донизу, через сторони – доверху, дугами уперед – донизу;

б) із шести комбінацій: вихідне положення - руки знизу: 1 – Руки через сторони – доверху, через сторони униз, вперед, доверху, уперед, донизу; 2 – Руки через сторони – доверху, вперед, донизу, вперед, доверху, через сторони – донизу; 3 – Руки через сторони – доверху, вперед, доверху, через сторони – донизу, уперед, донизу; 4 – Руки вперед, доверху, вперед, донизу, через сторони – доверху, через сторони – донизу; 5 – Руки вперед, доверху, через сторони – донизу, через сторони – доверху, уперед, донизу; 6 – Руки уперед, донизу, через сторони – доверху, уперед, доверху, через сторони – донизу.

Після заучування даних комбінацій рухів рук через кожні 5 хвилин, тобто, 5, 10, 15, 20, 25 і 30 хвилин без попереднього показу їх спортсмену пропонують йому виконати ці комбінації, після чого визначають кількість спроб, коли він виконав дані комбінації без помилок.

Також спортсмен здійснює пошук нових комбінацій на основі наданих перестановок. Спортсмен спочатку мислено складає рухову комбінацію, а потім відтворює її у вигляді реальних рухів. Він повинен максимальну кількість разів змінити порядок наданих рухів або початкову послідовність попередньо вивчених перестановок рухів рук. Якщо на комбінаційний пошук не накладати обмежень, то максимальна кількість змін цієї послідовності визначається за класичною формулою (Віленкин Н.Я., 1969):  $P_n = n! = 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot \dots \cdot n$ , у якій  $n!$  (читається  $n$  – факторіал) позначає кількість перестановок без обмежень з  $n$  – елементів, яка численно дорівнює множенню ряду натуральних чисел, які розташовано у зростаючому порядку.



Після навчання кожним досліджуваним проводиться пошук 23 можливих змін початкового порядку чотирьох засвоєних комбінацій (1, 2, 3, 4). Згідно вище наданої формули з цього числа комбінацій можливо скласти:  $P_4 = 4! = 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4 = 24$  розстановки без повторень. Початкова послідовність не входить до пошуку ( $24 - 1 = 23$ ).

При створенні нових комбінацій із шести вищезазначених комбінацій симетричних рухів рук враховувалось те, що досліджуваному треба було б шукати та відтворювати 720 перестановок:  $P_6 = 6! = 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4 \cdot 5 \cdot 6 = 720$  розстановок. Тому пошук звужувався до складання 23 розстановок, які починалися комбінаціями 1,2 або 24 перестановки, які починалися комбінаціями 1,3; 1,4; 1,5 або 1,6.

Визначають кількість нових комбінацій рухів, що можуть бути створені спортсменом при виконанні заученого ним комплексу рухів, за наступним співвідношенням:

$$Ind = \frac{n \cdot 100}{m} \%, \text{ де: } Ind - \text{пошуковий комбінаційний індекс, який показує співвідношення загальної кількості знайдених та відтворених нових комбінацій до прогнозованої можливої їх кількості, \%}; n - \text{кількість нових комбінацій, що створені спортсменом, шт.}; m - \text{пропонуєма кількість можливих нових комбінацій, що можуть бути створені спортсменом при виконанні зазначеного комплексу рухів, шт.}$$

При наявності спроб при виконанні комплексу рухів із чотирьох заучених комбінацій до відсутності помилок більш ніж 14, а із шести даних комбінацій – більш ніж 17, а також при спроможності спортсмена до створення нових комбінацій рухів із чотирьох і шести заучених ним зазначених комбінацій рухів менш ніж 85% діагностують початкову стадію перетренованості. У якості преморбідних показників фізіологічного стану спортсменів кількість виконання спроб при виконанні заучених комбінацій рухів без помилок скла-

дає  $12,0 \pm 2,0$  – для комплексу рухів із чотирьох комбінацій, і  $15,0 \pm 2,0$  – для комплексу рухів із шести комбінацій, а процент створення нових комбінацій, тобто Ind, складає 90-85%.

Використання у якості фізіологічних показників функціонального стану спортсмена таких показників, як тривалість часу запам'ятання і збереження в пам'яті спортсмена інформації про структуру виконання їм комплексу із вивчених заздалегідь комбінацій симетричних рухів рук, а також спроможність спортсмена до створювання їм нових комбінацій рухів відповідно до вищезазначених співвідношень дозволяє фіксувати порушення пам'яті спортсмена за рахунок змін у функції його центральної нервової системи, а це дозволяє визначити перетренованість вже на початковій стадії виникнення захворювання.

Використання у якості комплексу рухів симетричних рухів рук вищезазначених комбінацій спрощує умови проведення діагностики, тому що вона застосована на використанні доступних для спортсменів вправ, кількість яких і послідовність виконання вони спроможні запам'ятати в преморбідному їх стані, а відхилення від встановлених правил виконання рухів, а також неспроможність їх до створювання нових комбінацій, кількість яких вони виконували, говорить про зсуви в їх центральній нервовій системі внаслідок перетренованості. Це також позитивно позначається на достовірності зазначеної діагностики. Виконання комплексу рухів рук із вищезазначених чотирьох і шести комбінацій через кожні 5, 10, 15, 20, 25 і 30 хвилин без попереднього показу їх спортсмену перед виконанням ним цього комплексу через вказані інтервали часу дозволяє одержати більш точні дані щодо запам'ятання і тривалості збереження в пам'яті спортсмена інформації про структуру виконання їм визначеного комплексу рухів, що також позитивно позначається на достовірності діагностики перетренованості у спортсменів.

Таблиця 2  
Величина пошукового комбінаторного індексу у спортсменів ігрових видів спорту до захворювання і після появи ознак стану перетренованості

Контингент обстежених спортсменів	Середня величина індексу (%)	t	p
	$\bar{X} \pm m$		
Здорові спортсмени (n = 69)	95,30±4,61		
Спортсмени з перетренованістю I ст.(n = 49)	82,60±3,84	2,12	<0,05*
Спортсмени з перетренованістю II ст.(n = 20)	62,60±4,11	5,29	<0,00001**
* - порівняння між здоровими спортсменами та спортсменами з I стадією перетренованості			
** - порівняння між здоровими спортсменами та спортсменами з II стадією перетренованості			

Випробування діагностики перетренованості за допомогою даного рухового тестового завдання здійснювалося на групі спортсменів футбольного клубу "Металіст" і волейбольного клубу "Локомотив" та збірної області з баскетболу (м. Харків), що складала 69 осіб. У даних спортсменів заздалегідь були визначені преморбідні показники, які були їм придатні у здоровому стані. В процесі діагностики перетренованості визначалися фізіологічні показники їх функціонального стану відповідно до методики, що пропонується, і порівнювалися з преморбідними (табл. 2). Були виявлені спортсмени з ознаками початкових і більш розвинутих стадій цього захворювання. Призначений курс лікування їх показав, що за рахунок раннього і достовірного визначення перетренованості, термін

лікування їх скорочується в 1,5-1,7 рази по відношенню до відомого способу діагностики.

### Висновки:

1. Розроблені нами дві групи рухових завдань з достатньою достовірністю дозволяють діагностувати початкові ступені перетренованості у спортсменів з різною спрямованістю тренувального процесу.

2. Ми вважаємо, що розроблені нами рухові тести доповнять клінічні, імунологічні, біохімічні, гормональні та функціональні дослідженнями при діагностиці початкових ступенів перетренованості у спортсменів.

Перспективним є подальше удосконалення діагностичного процесу при перетренованості у спортсменів з використанням специфічних фізичних навантажень

з урахуванням не тільки виду спорту, але й спеціалізації у даному виді спорту.

### Література

1. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиологических наук. – 1996. – Т. 27. – № 1. – С. 3-19.
2. Батуев А.С. Высшая нервная деятельность. – СПб.: Лань, 2002. – 416 с.
3. Батуев А.С. Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем. – СПб.: Питер, 2005. – 317 с.
4. Буланов Ю.Б. Спортивная медицина. – Тверь: Изд-во ГУПТО ТОТ, 2003. – 328 с.
5. Вальтер Фронтера и С. Хармон Браун. Синдром перенапряжения («перетренированности»). В кн.: Спортивная медицина. Справочное издание. – М.: Терра-Спорт, 2003. – С. 61-66.
6. Волков В.Н., Исаев А.П., Юсупов Х.М. Иммунология спорта. – Челябинск, 1996. – 338 с.
7. Граевская Н.Д., Долматова Т.И. Спортивная медицина (часть 2). – М.: Советский спорт, 2004. – 360 с.
8. Журавлева А.И., Граевская Н.Д. Спортивная медицина и лечебная физкультура. – М.: Медицина, 1993. – 432с.
9. Імунологічна реактивність спортсменів. У кн.: Спортивна медицина. О.В. Пешкова. – Харків: ХДАФК, 2003. – С. 28-37.
10. Корнева Е.А. Введение в иммунофизиологию. – СПб.: ЭЛСБИ-СПб, 2003. – 48 с.
11. Кураев Т.А., Алейникова Т.В., Думбай В.Н., Фельдман Г.Л. Физиология центральной нервной системы. – Ростов на/Д: Феникс, 2000. – 384 с.
12. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев: МАРИОН, 2000. – 320 с.
13. Макарова Г.А. Клиника и спорт. – Краснодар: Краснодарский ИФК, 1997. – 176 с.
14. Перкин Г.Д. Диагностические тесты в неврологии / Пер. с англ. А.В. Сучкова. – М.: Медицина, 1994. – 304 с.
15. Деклараційний патент на корисну модель № (11)6561(51)7 А61В5/00.(54) Спосіб діагностики перетренованості у спортсменів: 20041008022 Міністерство Освіти і Науки України, Державний департамент інтелектуальної власності / Пешкова О.В. Опубл. 16.05.2005, Бюл. № 5. – 3 с.
16. Деклараційний патент на корисну модель № (11)6560(51)7 А61В5/00,5/02.(54) Спосіб діагностики перетренованості у спортсменів: 20041008017 Міністерство Освіти і Науки України, Державний департамент інтелектуальної власності / Пешкова О.В. Опубл. 16.05.2005, Бюл. № 5. – 3 с.
17. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – М.: АПП «Джангар», 2000. – 184 с.
18. Синельникова Э.М. К вопросу о неврологической оценке ранних признаков переутомления спортсменов // Мат. XVII Всесоюзной конф. по спортивной медицине, Ленинград, 26-30 окт. 1971 г. – М., 1971. – С. 91-92.
19. Спортивная медицина / Под ред. А.В. Чоговадзе, Л.А. Бутченко. – М.: Медицина, 1984. – 383 с.
20. Astrand P. O. Factors to be measured // Endurance in Sports. - Oxford: Blackwell Scientific Publications. - 1992. - P. 189-191.
21. Fry A.C., Kraemer W.J. Resistance exercise overtraining and overreaching. Neuroendocrine responses // Sports Med. – 1997. – Vol. 23, 2. - P. 106-129.
22. Gabriel H., Urhausen A., Valet G., Heidelbach U., Kindermann W. Overtraining and immune system. A prospective longitudinal study in endurance athletes // Med. Sci. Sports Exerc. – 1998. - N. 30. – P. 1151-1157.

### Summary

#### THE MODERN APPROACHES TO EARLY DIAGNOSIS OF THE OVERTRAINING SYNDROME AT THE SPORTSMEN

*Peshkova O.V.*

**Key words:** *diagnostics, the overtraining syndrome, sportsmen, motorial tasks, cyclic views of sports, game views of sports.*

The existing approaches to diagnostics of the overtraining syndrome at the sportsmen are characterised. Is offered and the efficacy of new methods of early diagnosis of the overtraining syndrome at the sportsmen with use of two bunches of the motorial tasks with the count of an orientation of sports activity is confirmed.

**Kharkov State Academia Physical Education**

*Матеріал надійшов до редакції 22.12.05*

© Кононенко Н.М.

УДК 616.33/.342-002.44-005.1-08-092

# СТАН ГЕМОКОАГУЛЯЦІЇ ТА ФІБРИНОЛІЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГАСТРАЛЬНІЙ ВИРАЗЦІ

Кононенко Н.М.

Національний фармацевтичний університет. м. Харків

Установлено, что при экспериментальной язве желудка по Окабе возникает умеренная гиперкоагуляция, обусловленная снижением антикоагулянтных свойств крови, особенно активности антитромбопластина и антитромбина III. Усиливается фибринолитическая активность слюзистой оболочки желудка и выделение из нее активаторов пламиногена и пламина в кровоток. Плазмин, оказывая протеолитическое действие на фибриноген и фибрин, вызывает резкую гипокоагуляцию, что может способствовать кровотечению из язвы. Средством патогенетической профилактики этого осложнения может быть местное применение ингибиторов фибринолиза.

**Ключевые слова:** язва желудка, гемокоагуляция, фибринолитическая активность крови, гипокоагуляция, кровотечение.

## Вступ

Виразки шлунка і дванадцятипалої кишки – дуже розповсюджене і давно відоме захворювання. В економічно розвинутих країнах близько 10-15% населення протягом життя хворіють на виразки шлунка і дванадцятипалої кишки [10]. На сьогоднішній день виразкова хвороба вважається одним із найпоширеніших захворювань серед населення України. У багатьох країнах Європи та у США реєструються обнадійливі результати терапевтичного лікування загострень гастродуоденальних виразок. Разом з тим, ефективних методів попередження рецидивів хвороби в даний час практично немає. Ймовірно тому не тільки в Україні, але й в інших країнах залишається високої частота ускладнень і летальність при цьому захворюванні [4]. За останні три десятиліття частота шлунково-кишкових кровотеч збільшилася більш ніж у 2 рази, при цьому летальність складає 10-30% [8]. Розвиток кровотечі з виразки, поряд з іншими причинами, зв'язаний і з порушеннями гемостазу. Однак, незважаючи на те, що це питання вивчалось в деяких роботах, механізм порушень гемокоагуляції при виразковій хворобі з'ясований далеко не цілком.

У зв'язку з цим метою даної роботи явилось вивчення гемокоагуляції і фібринолізу при експериментальній гастральній виразці та визначення змін у цих системах, які сприяють виникненню шлункових кровотеч.

## Матеріали і методи

Експерименти проводили на 70 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою  $180 \pm 20$  г. Тварин утримували за стандартних умов віварію при сталій температурі та вологості повітря. Щури були розподілені на контрольну та дослідну групи. Усі маніпуляції на тваринах проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно), згідно Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986). У щурів дослідної групи відтворювали оцтову виразку шлунка за Окабе [11]. Тварини 24 години голодували з вільним доступом до води, після чого їм проводили лапаротомію та виводили шлунок. На серозну оболонку передньої стінки тіла шлунка накладали металеву формовку з внутрішнім діаметром 5 мм, всередину якої вносили льодяну оцтову кислоту на 60 секунд. Місто впливу

осушували фільтрувальним папером. У подальшому в ділянці нанесення кислоти з боку слизової оболонки виникала експериментальна виразка. В якості контролю були використані несправжньооперовані тварини, яким замість оцтової кислоти на серозну оболонку передньої стінки тіла шлунка наносили фізіологічний розчин.

Визначали наступні показники коагулограми: час рекальцифікації плазми вивчали за методом Bergehof і Roca у модифікації В.П. Балуда і співавт. [6], протромбіновий час за Квіком [5], тромбіновий час плазми, активність фібринстабілізуючого фактора визначали за методом В.П. Балуда і співавт. [6]; силіконовий час плазми за Beller і Graeff [6]; каоліновий час звичайної і безтромбоцитної плазми [6]; індекс діапазону контактної активації плазми (ІДКА) і індекс звільнення тромбоцитарних активаторів - ІЗТА за З.С. Баркаганом і співавт. [1]; каолін-кефаліновий час плазми за J. Caen і співавт. [6]; активність термолабільного і термостабільного антитромбопластину сироватки крові за Е.Л. Рудзевич і О.Ш. Бишевському [3]; гепаріновий час за E. Szirmai [3]; активність антитромбіну III за Hensen і Loeliger [3]; концентрацію фібриногену за Бідвел [7]; етаноловий тест за H. Godal і співавт. [6]; природний лізис кров'яного згустку за М.А. Котовською і Б.І. Кузником [7]; активність компонентів фібринолітичної системи за А.Н. Коваленко [7]; продукти деградації фібриногену і фібрину - ПДФ за С.З. Габітовим і співавт. [2]; сумарну фібринолітичну активність (СФА) і неферментативну фібринолітичну активність (НФА) плазми, комплексні сполучення гепарину з фібриногеном, плазміногеном і плазміном, адреналіном, серотоніном вивчали за Б.А. Кудряшовим і Л. А. Ляпіною [1,6].

## Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів свідчив про наявність у тварин з гастральними виразками слабо вираженої гіперкоагуляції (табл. 1). Так, силіконовий час плазми в них був скорочений в порівнянні з контролем на 9,5%, мала місце тенденція до скорочення часу рекальцифікації і каолінового часу плазми; однак ІДКА і ІЗТА не змінилися. У щурів недостовірно прискорювалося утворення протромбінази за внутрішнім механізмом, а швидкість її формування за зовнішнім шляхом залишалася без змін. Ми припустили, що такі порушення гемокоагуляції зв'язані, імовірно, із пригніченням

протизгортаючих механізмів, тому що контактна фаза гемоконгуляції і згортання тромбоцитів істотно не порушувалися.

Таблиця 1

Показники гемоконгуляції у щурів з гастральними виразками ( $\bar{X} \pm x$ ,  $n=10$ )

Показник	Контроль	Дослід
Час рекальцифікації плазми, с	47,0 $\pm$ 1,2	43,7 $\pm$ 1,4
Силіконовий час плазми, с	160,4 $\pm$ 6,1	145,2 $\pm$ 2,4*
Каоліновий час плазми, с	62,3 $\pm$ 5,0	54,8 $\pm$ 2,8
ІДКА плазми, %	64,8 $\pm$ 5,2	65,2 $\pm$ 2,3
Каоліновий час безтромбоцитної плазми, с	71,0 $\pm$ 5,9	64,1 $\pm$ 4,4
ІЗТА, %	16,8 $\pm$ 2,5	19,1 $\pm$ 1,8
Каолін-кефаліновий час плазми, с	31,6 $\pm$ 3,2	27,6 $\pm$ 2,8
Протромбіновий час плазми, с	13,7 $\pm$ 1,2	13,9 $\pm$ 1,5
Термостабільний інгібітор тромбопластину, с	8,5 $\pm$ 1,8	8,4 $\pm$ 1,6
Термолабільний інгібітор тромбопластину, с	29,5 $\pm$ 3,6	14,1 $\pm$ 1,9*
Тромбіновий час плазми, с	12,9 $\pm$ 0,8	10,8 $\pm$ 0,3*
Гепариновий час, с	7,7 $\pm$ 1,5	7,3 $\pm$ 1,2
Антитромбін III, с:	1 хв інкубації	15,3 $\pm$ 1,7
	3 хв	26,1 $\pm$ 2,8
	6 хв	57,6 $\pm$ 6,9
Фібриназа, %	61,5 $\pm$ 6,2	65,1 $\pm$ 5,5
Фібриноген, мг%	288,0 $\pm$ 14,0	286,0 $\pm$ 14,3

Примітка: \* -  $p < 0,05$  по відношенню до контролю.

Для підтвердження цього припущення була визначена антитромбо-пластична та антитромбінова активність крові. Установлено, що активність термостабільного антитромбопластину в дослідних тварин така ж, як і в контрольних; однак активність термолабільного інгібітору тромбопластину знижувалася на 52%. Тромбіновий час плазми і активність антитромбіну III зменшувалися на 16, 3% та 33,2% відповідно, у порівнянні з контрольною групою тварин.

Отже, помірна гіперкоагуляція у тварин з неускладненою формою виразкової хвороби шлунка обумовлена, згідно отриманим нами даними, зниженням антикоагулянтних властивостей крові, особливо активності антитромбопластину та антитромбіну III. Активність фібринази

крові і концентрації фібриногену в дослідних щурів вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників контрольної групи тварин.

У 4 тварин з 10 у дослідній групі був виявлений позитивний тест на наявність у плазмі комплексів фібрин-мономерів із ПДФ (етаноловий тест). У цьому випадку ми, імовірно, зафіксували початковий етап прихованої форми тромбгеморагічного синдрому, що може розвинути внаслідок надходження в кровоток з виразки тканинного тромбопластину при різкому пригніченні функції протизгортаючих механізмів.

Фібринолітична активність цільної крові в щурів з виразками шлунка була нижче, ніж у контрольних тварин, на 30% (табл. 2).

Таблиця 2

Фібринолітична активність крові в щурів з виразкою шлунка ( $\bar{X} \pm x$ ,  $n=10$ )

Показник	Контроль	Дослід
Фібриноліз цільної крові, %	16 $\pm$ 0,9	11,2 $\pm$ 1,0*
Активність компонентів фібринолітичної системи, мм <sup>2</sup>	активатори плазміногену	14,3 $\pm$ 6,9
	проактиватори	537,3 $\pm$ 27,0
	плазміні	7,6 $\pm$ 3,1
	плазміноген	61,9 $\pm$ 9,2
	антифібринолітична активність	197,1 $\pm$ 25,7
	інгібітори активації	171,9 $\pm$ 21,8
антиплазміні	27,1 $\pm$ 7,1	52,8 $\pm$ 5,9*
Неспецифічна протеазна активність (пластини фібрину з $\varepsilon$ -АКК), мм <sup>2</sup>	0	0
ПДФ, мг%	4,4 $\pm$ 0,8	6,6 $\pm$ 0,4*
СФА, мм <sup>2</sup>	132,4 $\pm$ 18,2	179,2 $\pm$ 17,8
НФА, мм <sup>2</sup>	104,5 $\pm$ 14,1	78,1 $\pm$ 10,0
Фібриноген-гепарин, мм <sup>2</sup>	91,1 $\pm$ 10,1	54,4 $\pm$ 6,1*
Плазміноген-гепарин і плазміні-гепарин, мм <sup>2</sup>	46,7 $\pm$ 7,0	38,3 $\pm$ 3,4
Адреналін-гепарин, мм <sup>2</sup>	25,7 $\pm$ 6,6	45,0 $\pm$ 4,1*
Серотонін-гепарин, мм <sup>2</sup>	51,5 $\pm$ 5,3	32,5 $\pm$ 5,6*

Примітка: \* -  $p < 0,05$  по відношенню до контролю.

Для з'ясування змін, що відбувалися в системі ферментативного фібринолізу при виразковій хворобі, ми визначали активність компонентів цієї системи. Було встановлено, що в крові дослідних тварин незначно збільшувався вміст активаторів плазміногену і різко зростала концентрація активного плазміну на

191% відносно контрольної групи щурів. Плазміні визначався в крові дослідних тварин з великою постійністю, у той час як у контрольних щурів виявлялися іноді лише його сліди. Концентрація плазміногену в тварин з гастральними виразками вірогідно не відрізнялася від контрольної групи тварин.

нялася від аналогічного показника в контрольних щурів, однак рівень антиплазмінів був на 95% вищий.

Таким чином, при виразковій хворобі ферментативний фібриноліз змінюється в двох напрямках. З одного боку, різко посилене утворення активного плазміну, що підтверджується збільшенням концентрації ПДФ на 50% (табл. 2). На наявність у крові в дослідних щурів активності саме плазміну, а не якого-небудь іншого протеолітичного ферменту указує відсутність лізису на фібринових пластинах з  $\epsilon$ -амінокапроновою кислотою. З іншого боку, виявляється тенденція до протидії цьому процесу і блокаді плазміну, що утворився.

При визначенні СФА і НФА плазми з'ясовано, що в дослідних щурів СФА незначно збільшена, а НФА пригнічена. У інтактних тварин на частку неферментативної фібринолітичної активності приходить 78,9% загальної фібринолітичної активності плазми. У щурів з виразками шлунка НФА склала 53,1%, що вказує на зниження активності протизгортаючих механізмів.

У крові в дослідних тварин змінювався і вміст комплексних сполучень гепарину з деякими речовинами. Так, активність комплексів фібриноген-гепарин і серотонін-гепарин знижувалася на 40,3% і 37% відповідно в порівнянні з контрольною групою щурів. Утворення сполучень гепарину з адреналіном зростала на 75,1% стосовно контролю, а з плазміногеном і плазміном вірогідно не змінювалася.

Аналізуючи отримані нами результати, ми спробували зрозуміти і пояснити виявлені нами порушення гемокоагуляції і фібринолізу у тварин з гастральними виразками.

Відомо, що слизова оболонка шлунка і дванадцятипалої кишки містить дуже активний тромбопластин і сильні активатори плазміногену [8]. Слизова оболонка, що оточує виразку, володіє більш високою фібринолітичною активністю і містить плазміноген і плазмін. Посилення проникності гістогематичних бар'єрів при виразковій хворобі, особливо в шлунково-кишковому тракті, можливо, дозволяє тканинному тромбопластину й активаторам плазміногену ураженого органа проникати в кровоносне русло. Дійсно, у щурів з виразковою хворобою в крові вен шлунка виявлені активний літичний фермент, ідентифікований як плазмін, зниження рівня фібриногену і підвищення активності ПДФ [10].

Отже, при виразковій поразці шлунка значно підсилюються його фібринолітична активність і відбувається виділення з нього активаторів плазміногену і плазміну в кровоток. Це підтверджується збільшенням у крові дослідної групи щурів концентрації активаторів плазміногену, плазміну і ПДФ, а також зниженням активності антитромбіну III і гепарину. Про збільшення звільнення в кровоток тканинного тромбопластину у тварин з гастральними виразками з упевненістю говорити не можна, тому що ІДКА плазми в них не знижений. Пригнічення ж антикоагулянтних властивостей крові щурів обумовлено, згідно отриманими нами даними, витратою частини антитромбіну III та його кофактора гепарину на нейтралізацію плазміну. Подібними властивостями, за даними літератури, володіє і прогресивно діючий (термолабільний) антитромбопластин, тому що активність його в сироватці крові падає при крововтраті, але збільшується при швидкому

внутрішньовенному введенні тромбопластину або гепарину [9].

У такій складній саморегулюючій системі, як система згортання крові, поява активного ферменту – плазміну викликає компенсаторні реакції, спрямовані на його нейтралізацію. Дійсно, нами встановлено, що загальна (спонтанна) фібринолітична активність крові в дослідних щурів пригнічена за рахунок збільшення концентрації антиплазмінів і інгібіторів активації плазміногену, а також зниження НФА. Однак ріст антифібринолітичної активності крові не забезпечує блокаду специфічної активності плазміну, тому що за даними літератури, він має значно велику спорідненість до фібриногену, чим до кожного з антиплазмінів [9]. Підтвердженням цьому служить підвищений рівень продуктів деградації фібриногену-фібрину в крові дослідних щурів. Плазмін, який чинить протеолітичну дію на фібриноген і фібрин, викликає різку гіпокоагуляцію і, тим самим, сприяє кровотечі з виразки. Місцеве пригнічення активаторів плазміногену запобіжить утворенню активного плазміну і продуктів деградації фібриногену-фібрину і буде перешкоджати розвитку гіпокоагуляції, що доцільно враховувати при лікуванні виразок шлунка, що кровоточать.

### Висновки

1. При експериментальній гастральній виразці за Окабе підвищується фібринолітична активність тканини шлунка, що приводить до виділення з неї активаторів плазміногену і плазміну в кровоток.

2. Збільшення вмісту в крові плазміну і продуктів деградації фібриногену-фібрину викликає різке зниження згортання крові, що сприяє кровотечі з виразки.

### Література

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 286 с.
2. Габитов С.З., Воронина И.Е., Литвинов Р.И. Два простых способа обнаружения продуктов деградации фибрина в крови // Лаб. дело. – 1982. – № 6. – С. 354–356.
3. Грицюк А.И., Амосова Е.Н., Грицюк И.А. Практическая гемостазиология. – К.: Здоровье, 1994. – 256 с.
4. Задикян А.М., Васильев С.А., Рыбаков С.М. Показатели коагуляционного гемостаза при лапароскопических операциях на органах брюшной полости // Клиническая лаб. диагностика. – 1997. – № 5. – С. 62–63.
5. Исследование системы крови в клинической практике / В.А. Макаров, Г.М. Козинец, Ю.С. Арутян, Г.Д. Ащуров. / Под ред. Г.И. Козинца, В.А. Макарова. – М.: Триада-Х, 1997. – 480 с.
6. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В.П. Балуда, З.С. Баркаган, Е.Д. Гольдберг, Б.И. Кузник, К.М. Лакин – Томск: Б., 1980. – 313 с.
7. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
8. Хендерсон Дж. М. Патологическая физиология органов пищеварения. Пер. с англ. – М. – СПб.: «Издательство БИНОМ» – «Невский Диалект», 2-е изд. испр., 1999. – 286 с.
9. Шиффман Фред Дж. Патологическая физиология крови. Пер. с англ. – М. – СПб.: «Издательство БИНОМ» – «Невский диалект», 2001. – 448 с.
10. Яицкий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 376 с.
11. Okabe S., Roth J.L.A., Pfeiffer C.J. A method for experimental, penetrating gastric and duodenal ulcer in rats. Digestive Diseases. – 1971. – Vol. 16, № 3. – P. 277–284.

## Summary

### HEMOCOAGULATION AND FIBRINOLYSIS BY THE EXPERIMENTAL ULCER OF A STOMACH

Kononenko N.N.

**Key words:** a ulcer of a stomach, hemocoagulation, fibrinolytic activity of a blood, hypocoagulation, bleeding.

It was shown, an experimental ulcer of a stomach on Okabe there is a moderate hypercoagulation, caused by drop anticoagulation of properties of a blood, is especial of activity of antithromboplastin and antithrombin III. The fibrinolytic activity of a mucosa of a stomach and abjection from it of plasminogen activators and plasmin in a blood stream strengthens. A plasmin, rendering proteolytic action on fibrinogen and the fibrin, results in sharp kerf of hypocoagulation that can promote a helcomenia. An agent of pathogenetic prophylaxis of this complication can be aboriginal application of inhibitors of fibrinolysis.

National Pharmaceutical University Kharkov, Ukraine

Матеріал надійшов до редакції 12.12.05

© Тюпка Т.І.

УДК 616. 24-005.98-02:616.127-005.8]-092

## ВПЛИВ ЕНАПУ НА ФОСФОЛІПІДНИЙ СКЛАД МЕМБРАН КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ ГЕМОДИНАМІЧНОМУ НАБРЯКУ ЛЕГЕНЬ

Тюпка Т.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

В експерименте на крысах изучены изменения фосфолипидного состава мембран кардиомиоцитов при гемодинамическом отеке легких без лечения, а также при использовании ингибитора ангиотензин-превращающего фермента - энапа. Установлено, что во время развития экспериментального гемодинамического отека легких у крыс увеличивается общее содержание фосфолипидов миокарда, что связано с активацией симпатико-адреналовой системы. Использование энапа позитивно влияет на течение гемодинамического отека легких: происходит повышение адаптационных возможностей миокарда к ишемическому повреждению, что проявляется в увеличении уровня фосфатидилинозита, фосфатидилхолина и уменьшении фосфатидилэтаноламина.

**Ключевые слова:** фосфолипиды, гемодинамический отек легких, энап.

### Вступ

Відомо, що гемодинамічний набряк легень зустрічається при захворюваннях серцево-судинної системи, коли відтік крові з легень обмежений. Найчастішою причиною його розвитку буває інфаркт міокарду [2]. Тому, звичайно, у патогенезі гемодинамічного набряку легень важливу роль відіграють патологічні зміни у міокарді.

У літературних джерелах за вказаною тематикою є невелика кількість робіт, які присвячені вивченню фосфоліпідного складу міокардіальних мембран при різних патології серця [5]. Автори цих статей вказують на високу інформативність цього методу для визначення патогенезу захворювань серця, що супроводжуються ішемією міокарда. За нашою думкою, вивчення фосфоліпідів міокарду може мати інформативне значення і при з'ясуванні деяких ланок розвитку гемодинамічного набряку легень, так як його виникнення прямо залежить від стану серцево-судинної системи.

У зв'язку з викладеним, метою дослідження стало проведення аналізу фосфоліпідного складу мембран кардіоміоцитів при експериментальному гемодинамічному набряку легень, а також патогенетичне обґрунтування використання енапа при його лікуванні.

### Матеріали і методи

Дослідження проведені на 30 білих нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г, яких утримували за стандартних умов виварію при сталій температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі. Усі маніпуляції, що спричиняють біль, проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно), згідно міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986). Експериментальні тварини були розподілені на 3 групи: 1 - інтактний контроль; 2 – тварини з експериментальним гемодинамічним набряком легень без лікування; 3 - тварини з експериментальним гемодинамічним набряком легень, яким за 20 хв до початку експерименту в/в повільно введена терапевтична доза енапу (виробник: KRKA, Slovenia), яка у перерахунку на щурів дорівнює 0,07 мг/кг. Гемодинамічний набряк легень викликали шляхом внутрішньом'язового введення експериментальним щурам адреналіну гідрохлориду у дозі 5 мг/кг [6]. Усі маніпуляції на тваринах проводили під етамінал-натрієвим наркозом (внутрішньоочеревинно 40 мг/кг). Через 20 хвилин після введення адреналіну гідрохлориду тварин декапітували. Серця тварин заморожували у рідинному азоті. Фракцію мембран відокремлювали з серцевого м'яза за методом Авдоніна та співавт.[1].

Екстракцію ліпідів з отриманого препарату мембран проводили за методом Фолча [7]. Склад фосфоліпідів в екстрактах аналізували методом двомірної мікροношарової хроматографії на пластинах силікагелю КСК у двох системах розчинника: 1) хлороформ – метанол – 25% водний розчин аміаку (65: 35: 5); 2) хлороформ – метанол – ацетон – крижана оцтова кислота – вода (50: 10: 20: 10: 5) [10]. Вміст сумарних та індивідуальних фосфоліпідів (ФЛ) визначали за кількістю ліпідозв'язаного неорганічного фосфору методом Васьковського [11]. Вміст адреналіну і норадреналіну визначали у тканині надниркових залоз, легень і серця флюорометричним методом [4]. Для

статистичної обробки використовували t-критерій Ст'юдента.

### Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів показав, що під час експериментального гемодинамічного набряку легень та при його лікуванні енапом відбуваються зміни у складі фосфоліпідів мембран кардіоміоцитів, які представлені у табл.1. Загальний склад фосфоліпідів міокарду при експериментальному гемодинамічному набряку легень щурів, які не одержували лікування, більший у порівнянні з інтактним контролем на 19,6%, що може бути пов'язаним з активацією симпатико-адреналової системи, що, як відомо, приводить до гиперфосфатидемії [9].

Таблиця 1  
Фосфоліпідний склад мембран кардіоміоцитів при експериментальному гемодинамічному набряку легень у щурів без лікування та при внутрішньовенному введенні терапевтичної дози енапу,  $M \pm m$ ,  $n=10$

Показник	Об'єкт дослідження		
	Контроль (інтактні тварини)	Тварини з гемодинамічним набряком легень, без лікування	Тварини з гемодинамічним набряком легень, на фоні в/в введення енапу
Загальний вміст фосфоліпідів, мг/кг	0,183±0,008	0,219±0,003	0,198±0,005
Фосфатидилхолін, %	40,25±0,38	44,15±0,14*	47,95±0,08*
Фосфатидилетаноламін, %	35,47±0,94	30,68±0,18*	25,57±0,11*
Кардіоліпін, %	13,33±0,36	11,56±0,39	12,08±0,51
Сфінгомелін, %	5,34±0,92	5,85±0,81	5,78±0,26
Фосфатидилінозит, %	3,79±0,56	5,78±0,38*	6,75±0,27*
Фосфатидилсерин, %	1,82±0,05	1,98±0,12	1,87±0,22

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

У зв'язку з таким припущенням, нами було проведено дослідження по визначенню вмісту адреналіну і норадреналіну у тканинах надниркових залоз, легень і серця. Результати проведених досліджень (табл. 2) свідчили про те, що розвиток гемодинамічного набря-

ку легень у щурів супроводжувався підвищенням рівня адреналіну і норадреналіну в тканинах надниркових залоз, серця і легень. Так, вміст адреналіну в надниркових залозах збільшувався – у 1,5 рази; в серці – у 2,6 рази; в легенях – у 1,9 рази.

Таблиця 2  
Зміни вмісту біогенних амінів при експериментальному гемодинамічному набряку легень у щурів, ( $M \pm m$ ),  $n=10$

Показник	Орган	Об'єкт дослідження		
		Контроль (інтактні тварини)	Тварини з експериментальним набряком легень без лікування	Тварини з експериментальним набряком легень на фоні в/в введення енапу
Адреналін, мкг/г	Надниркові залози	738,0±52,0	1098,0±34,0*	938,0±27,0*
	легені	0,125±0,006	0,240±0,012*	0,228±0,04*
	серце	0,280±0,028	0,72±0,05*	0,39±0,07
Норадреналін, мкг/г	Надниркові залози	325,0±13,0	638,0±21,1*	556,0±16,0*
	Легені	0,250±0,31	0,510±0,23*	0,470±0,11*
	серце	0,75±0,05	1,12±0,12*	0,93±0,02*

Примітка. \* -  $p < 0,05$  по відношенню до групи інтактних тварин.

Отримані дані експерименту свідчать про те, що гемодинамічний набряк легень став причиною збільшення вмісту адреналіну у серці і легенях, а також прискорення його утворення у надниркових залозах. Аналогічні зміни були характерні і для норадреналіну. Його вміст в надниркових залозах, серці і легенях вірогідно збільшувався у 1,5-2,0 рази у порівнянні з показниками інтактних тварин. Ми бачимо, що при експериментальному гемодинамічному набряку легень відбувається підвищення рівня адреналіну і норадреналіну у різних органах тварин, що можна трактувати як збудження симпатико-адреналової системи. Цей висновок підтверджує наше припущення щодо причини збільшення загального вмісту фосфоліпідів під час експериментального набряку легень.

Аналіз отриманих результатів щодо вмісту індивідуальних фосфоліпідів міокардіоцитів показав, що

при експериментальному гемодинамічному набряку легень відбувалося вірогідне збільшення концентрації фосфатидилінозиту в 1,5 рази у групах тварин з експериментальним набряком легень без лікування і в 1,8 рази при лікуванні етапом. Таку зміну концентрації фосфатидилінозиту можна пояснити тим фактом, що при посиленому розпаді цього фосфоліпиду спостерігається інтенсифікація перекисного окислювання ліпідів (ПОЛ), яка пов'язана з підвищенням проникливості мембран кардіоміоцитів для позаклітинних іонів кальцію, який є регулятором ПОЛ (при його відсутності посилюється утворення малонового діальдегіду) [3]. У зв'язку з цим, збільшення концентрації фосфатидилінозиту може бути пов'язаним з підвищенням адаптаційних можливостей міокарду одразу після відтворення гемодинамічного набряку легень. Крім того, за даними літератури відомо, що використання

інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту при лікуванні гострого інфаркту міокарду, особливо ускладненого гострою коронарною недостатністю, призводить до суттєвого зменшення рівня продуктів ПОЛ [8].

Концентрація інших фосфоліпідів мембран теж змінювалася. Спостерігалось збільшення концентрації фосфатидилхоліну у групі тварин з експериментальним гемодинамічним набряком легень без лікування – на 9,6%, а при використанні енапу – на 19,1% і зменшення рівня фосфатидилетаноламіну на 15,6% і 38,0% відповідно. Такий перерозподіл масивних фосфоліпідів можна розглядати, як адаптаційний механізм, що вмикається під час ішемічного пошкодження клітин міокарду. За даними літератури відомо, що фосфатидилхолін стабілізує клітинні мембрани, а його недостача посилює процеси ПОЛ [3]. Цей факт підтверджує наше припущення відносно адаптації міокарду при ішемії, а також розкриває один із можливих механізмів дії енапу, завдяки яким відбувається його позитивний вплив на перебіг експериментального гемодинамічного набряку.

Зменшення рівня кардіоліпіну у групі тварин з гемодинамічним набряком легень без лікування може свідчити про збільшення енерговитрат серцевого м'яза, так як він є основним джерелом енергії міокарду. У групі тварин, яким вводили в/в енап рівень кардіоліпіну майже не змінився у порівнянні з контролем, але отримані результати є статистично не достовірними ( $p > 0,05$ ).

#### Висновки:

1. При експериментальному гемодинамічному набряку легень збільшується загальний склад фосфоліпідів міокарду, що пов'язано з активацією симпатико-адреналової системи.

2. При використанні енапу у щурів з експериментальним гемодинамічним набряком легень підвищуються адаптаційні можливості міокарду до ішемічного пошкодження, які полягають у збільшенні рівня фосфатидилінозиту, фосфатидилхоліну і зменшенні фосфатидилетаноламіну.

#### Література

1. Авдонин П.В., Панченко М.П., Ткачук В.А. // Биохимия. – 1980. – Т.45. – С. 1970-1979.
2. Гриппи Майкл А. Патопфизиология легких / Пер. с англ. под общ. ред. Акад. Ю.В. Наточина. – М.: Бином, 1997. – С. 214-217.
3. Давыдов Б.В. Нарушение процессов перекисного окисления липидов и их коррекция антиоксидантами при острой коронарной недостаточности: (Экспериментально-клиническое исследование): Автореф. Дис. Д-ра мед. Наук. – М., 1994. – 27 с.
4. Панков Ю.А., Усватова И.Я. // Меньшиков В.В. Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов. – М., 1973. – Ч.1. – С.66-70
5. Связывание кальция с сарколеммой и фосфолипидный состав миокарда при иммунном повреждении сердца / Г.А. Чердынченко, А.А. Мойбенко, Г.И. Марченко, Ю.В. Райский, В.К. Зражевская // Пат. фізіол. и експерим. тер. – 1993. – №3. – С. 3-5.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии // М., 2000. – С. 192.
7. Folch J., Lees M., Sloan-Stanley G.H. // J. boil. Chem. – 1957. – Vol.226. – p. 497-509.
8. Conlin P.R. Angiotensin II antagonists in the treatment of hypertension: more similarities than differences // J. Clin. Hypertens. – 2000. – Vol. 2, №4. – P. 253-257.
9. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction // Heart. – 1999. – Vol. 81, №2. – P. 114-120.
10. Rouser G., Siacotos A.N., Fleischer S. // Lipids. – 1966. – Vol.1. – P. 85.
11. Vaskovsky V.E., DKostetsky E. Y., Vasendin J.M. // J. Chromatogr. – 1975. – Vol. 114. – P. 129-141.

#### Summary

#### INFLUENCE OF ENAP ON THE PHOSPHOLIPID COMPOSITION OF CARDIOMYOCYTES MEMBRANES BY HEMODYNAMIC PULMONARY OEDEMAE

Тупка Т.І.

**Key words:** phospholipids, haemodynamic a pulmonary edema, Enap.

In experiments, the changes of the phospholipid composition of cardiomyocytes membranes in rats by haemodynamic pulmonary oedema were studied. Rats were treated with or without angiotensin-converting enzyme inhibitor – enap. During experimental pulmonary oedema there was the increase of the whole phospholipids content in myocardium due to an activation of sympathetic system. Enap influenced on the pulmonary oedema positively, increased myocardium resistance to ischemic injury (the increase of phosphatidylinositol, phosphatidylcholine and the decrease of phosphatidylethanolamine).

National Pharmaceutical University Kharkov, Ukraine

Матеріал надійшов до редакції 9.12.05



## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Драннік Г.М., Кологрімова В.В., Порошина Т.В., Дріянська В.Є., Негрей Л.М., Фесенкова В.Й., Савченко В.С., Король Л.В.

УДК 616.6-002.2-036-097

### ОСОБЛИВОСТІ РІВНЯ ПРО- ТА АНТИАПОПТОТИЧНИХ МАРКЕРІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ СЕЧОСТАТЕВИЙ ХЛАМІДІОЗ І ВПЛИВ НА НИХ ІМУНОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ.

**Драннік Г.М., Кологрімова В.В., Порошина Т.В., Дріянська В.Є.,  
Негрей Л.М., Фесенкова В.Й., Савченко В.С., Король Л.В.**

*Інститут урології АМН України; Інститут нефрології АМН України*

*Исследования продемонстрировали достоверное повышение уровня маркеров активации лимфоцитов крови у больных хроническими воспалительными заболеваниями урогенитальной системы, при этом число CD-95+-клеток у пациентов с хламидиозом достоверно повышали показатели у пациентов 2-группы (без chlamydia trachomatis) и здоровых. Определено влияние препаратов Манакс и Эрбисол на уровень CD 95 и всl-2 у пациентов с хроническим урогенитальным хламидиозом.*

**Ключевые слова:** *урогенитальный хламидиоз, про- и антиапоптотические маркеры, иммуотропные препараты*

Апоптоз – програмована смерть клітин, енергетично залежний процес, який запускається специфічними сигналами і дозволяє знищити ослаблені, непотрібні або пошкоджені клітини [2]. Кожен день близько 5% клітин організму піддаються апоптозу, а їх місце займають нові клітини [10].

Участь апоптозу в патогенезі різних захворювань визначається його роллю в саморегуляції клітинної активації, а також підтримці нормального балансу між проліферацією і програмованою смертю ефektorів імунітету, в тому числі ефektorів кроовотворення. Цей процес характеризується поверхневим рецептором АРО-1/Fas (CD95+), який є маркером індукції апоптозу [1, 6]. Існують патологічні стани, при яких клітини відрізняються підвищеною здатністю реагувати на сигнали, що індують апоптоз, і це викликає їх смерть і ускладнює терапію [9]. Важливу роль апоптоз грає і в негативній селекції непотрібних імунних ефektorів, що знижує ризик аутоімунних реакцій [8, 9].

Експресія Fas характерна для багатьох клітин імунної системи, і важлива роль в регуляції апоптозу клітин імунної системи належить інтерлейкінам і інтерферонам, які являються індукторами апоптозу як в здорових, так і патологічних клітинах. [5]. Активовані лімфоцити можуть піддаватись апоптозу при різноманітних впливах - стимуляції, при недостатності факторів росту (для Т-клітин - ІЛ-2, для В-клітин - ІЛ-4) [2]. Цитокіни можуть виступати не тільки як індуктори апоптозу, але і захищати від нього. При цьому один і

той же інтерлейкін може бути як індуктором апоптозу, так і його інгібітором [9].

Таким чином, апоптоз являється тим механізмом, який забезпечує елімінацію клітин, і програмована смерть клітини залежить від співвідношення факторів, що викликають апоптоз та запобігають йому, в тому числі цитокінів. Великий інтерес викликає можливий вплив на клітини імунотропних препаратів, що впливають на продукцію цитокінів клітинами імунної системи.

Метою наших досліджень було визначити особливості рівня про- та антиапоптотичних маркерів лімфоцитів у хворих на хронічний сечостатеви хламідіоз (ХССХ) та провести дослідження впливу на ці показники препаратів Манаксу та Ербісолу, вплив яких на цитокінову ланку імунітету був показаний нами раніше [3, 7].

#### Матеріали і методи

Виділені на стандартному градієнті фіколоворографіну (1,076-1,078) моноклеарні клітини периферійної крові відмивали тричі в середовищі 199 і ресуспензували в культуральному середовищі RPMI-1640, що містило 10% ембріональної телячої сироватки, 40 мкг/мл гентаміцину, 5х10<sup>-6</sup> М 2-меркаптоетанолу та 3% L-глутаміну. Клітинну суспензію в концентрації 1,5х10<sup>6</sup> кл/мл інкубували 24 години в СО<sub>2</sub>-інкубаторі при t=37°C без стимулюючого агента та в присутності препаратів, використовували розведення Ербісолу 1:100 та дозу Манаксу 20мкг/мл, що відповідало дозі препаратів в перерахунку на кількість клітин лімфоци-

тарно-моноцитарного ряду в 1 мл культурального середовища (на  $1,5 \times 10^6$  кл/мл). Дослідження експресії маркерів апоптозу (CD95+) проводились за допомогою моноклональних антитіл фірми "DIACONE" (Франція) методом імунофлуоресценції.

### Результати та їх обговорення

Досліджували рівні мононуклеарних клітин, що експресують Fas-рецептор (CD95+) (проапоптотический фактор) у хворих на хронічні запальні захворювання сечостатевої системи хламідійної (1 група – 15 хворих) і іншої (головним чином, бактеріальної) етіології (2 група – 15 хворих) в порівнянні з 25 здоровими донорами.

Дослідження продемонстрували достовірне підвищення рівня маркерів активації лімфоцитів крові у хворих обох груп, при цьому число CD95+-клітин в 1 групі у пацієнтів з хронічною хламідійною інфекцією достовірно перевищувало показники і здорових, і пацієнтів 2 групи (рис.).

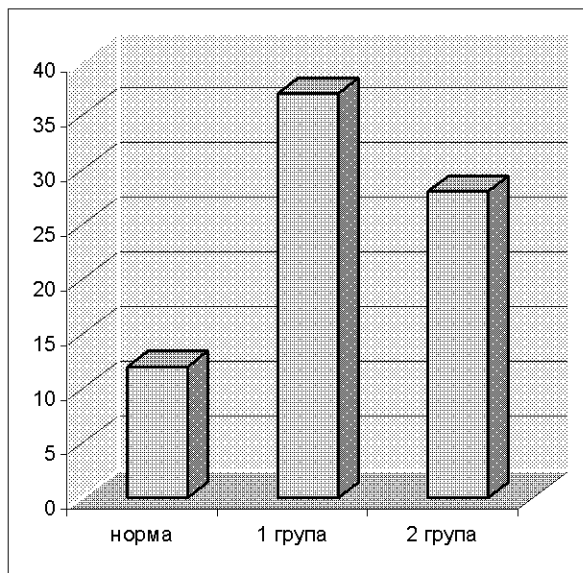


Рисунок. Відносна кількість CD95+-кліток (%) в периферійній крові у здорових донорів і хворих з хронічними запальними захворюваннями сечостатевої системи хламідійної (1) і нехламідійної (2) етіології.

В той же час, високий рівень готовності клітин до апоптозу може насторожувати в умовах потреби призначення імуноотропних препаратів хворим. Тому ми вважали доцільним провести дослідження впливу препаратів Манаксу та Ербісолу на про- та антиапоптотичні маркери клітин як у здорових донорів, так і у хворих на ХССХ.

По-перше, проведена оцінка впливу Манаксу (М) (20 мкг/мл) і Ербісолу (Е) (1:100) на експресію лімфоцитами периферичної крові здорових донорів (20) маркерів апоптозу Fas (CD95) і Bcl-2.

Експресія проапоптотичного маркера (CD95) у здорових донорів коливалась від 4 до 18% і в середньому становила  $11,35 \pm 1,07\%$ , інкубація з М не призводила до достовірних змін –  $13,50 \pm 1,29\%$  ( $p > 0,05$ ), тоді як Ербісол викликав підвищення рівня CD95+-клітин до  $16,30 \pm 1,25\%$  ( $p < 0,001$ ). Частково ми пояснюємо це тим, що, за нашими даними, Ербісол, на відміну від Манаксу, викликав суттєве підвищення продукції  $\gamma$ -ІФ у здорових донорів, тоді як Манакс – ІЛ-

4, а ці цитокіни можуть по різному впливати на процеси апоптозу клітин [3, 7].

Дослідження рівня клітин з антиапоптотичним маркером Bcl-2 продемонструвало їх достовірне підвищення під впливом обох препаратів відповідно від  $9,60 \pm 1,08\%$  до  $17,33 \pm 3,30\%$  ( $p < 0,05$ ) (Манакс) та  $18,67 \pm 1,51\%$  ( $p < 0,001$ ) (Ербісол). Якщо співвідношення CD95+/Bcl-2+ клітин в нормі складало 1,17, то після стимуляції Манаксом і Ербісолом – відповідно 0,78 та 0,87, тобто нижче 1,0.

Таким чином, дослідження *in vitro* дозволили продемонструвати стимуляцію як про-, так і антиапоптотичних маркерів Ербісолом і тільки антиапоптотичних молекул Bcl-2 – Манаксом; обидва препарати змінювали співвідношення рівня лімфоцитів, що несуть ці маркери, в напрямку превалювання рівня клітин з антиапоптотичним маркером.

Отримані результати свідчили про необхідність виявлення особливостей впливу цих препаратів на клітини хворих, тому що, з одного боку, підвищення рівня проапоптотичних маркерів під впливом Ербісолу (хоча і разом з підвищенням антиапоптотичних) може мати негативні наслідки у вигляді небажаного апоптозу лімфоцитів периферичної крові, з другого – існує необхідність розробки шляхів підвищення активації апоптозу клітин, що уражені *Chlamydia trachomatis*.

В групі хворих, клітини яких культивували потім з препаратами, середній рівень CD95+-клітин був високим і складав  $37,45 \pm 4,65\%$ , додавання Манаксу і Ербісолу до клітин не змінювало показник – відповідно  $33,27 \pm 3,12\%$  ( $p > 0,05$ ) та  $35,36 \pm 1,63\%$  ( $p > 0,05$ ).

Дослідження рівня клітин з антиапоптотичним маркером Bcl-2 продемонструвало їх підвищення у хворих на ХССХ –  $30,70 \pm 3,24$  в порівнянні з  $9,60 \pm 1,08\%$  ( $p < 0,001$ ) у здорових. Тобто, у пацієнтів відмічено підвищення як про- (CD95+), так і антиапоптотичних (Bcl-2) маркерів клітин, при цьому їх співвідношення не відрізнялось від норми (1,23 та 1,17). Додавання досліджуваних препаратів до клітин *in vitro* не змінювало рівня Bcl-2+ клітин – відповідно  $22,67 \pm 3,70\%$  та  $23,48 \pm 2,10\%$  ( $p > 0,05$ ).

Відсутність змін рівня клітин як з про-, так і з антиапоптотичними маркерами під впливом препаратів у хворих можна пояснювати їх початково високим рівнем; отримані факти важко трактувати як прогнозопозитивні, але в той же час дозволяють сподіватись на відсутність негативних наслідків, пов'язаних з системою апоптозу, при використанні препаратів *in vivo*.

Серед робіт, що присвячені вивченню впливу імуноотропних препаратів на апоптоз, привернула увагу робота Кузнецова В.П. і соавт. [4], які показали що при дії лейкоінтерферону на клітини здорових донорів підвищувався рівень апоптотичних клітин (CD95+), що автори трактували як запобігання непотрібній активації.

Наші дослідження можуть частково підтвердити думку цих авторів – мабуть, підвищення рівня CD95+-клітин у здорових донорів під впливом такого стимулятора як Ербісол може запобігати надлишковій кількості активованих клітин, що небезпечно для організму. В той же час, Ербісол і Манакс не призводять до загрози підвищення рівня як про-, так і антиапоптотичних факторів при дослідженні *in vitro* імунокомпетентних клітин хворих на ХССХ, що можемо вважати позитивним результатом проведеної роботи.

Таким чином, дослідження в умовах *in vitro* препаратів Манакс і Ербісол не виявило негативного впливу на експресію про- та антиапоптотичних маркерів лімфоцитів крові у хворих на хронічний сечостатевої хламідіоз, що дозволяє вважати можливим їх використання у пацієнтів.

#### Література

1. Аббасова С.Г., Липкин В.М., Трапезников Н.Н. Кушлинський Н.Е. Система Fas-FasL в нормі і при патології // Вопросы биол. мед. и фарм. химии. - 1999. - №3. - С. 3-16.
2. Белушкина Н.Н., Хасан Хамад Али, Северин С.Е. Молекулярные основы апоптоза // Вопросы биол. мед. и фарм. химии. - 1998. - №4. - С. 15-23.
3. Дріянська В.Є., Драннік Г.М., Ващенко С.М., Папакіна В.С., Фесенкова В.Й., Дріянська В.В. Вплив манаксу на продукцію цитокінів ( $\gamma$ -Ф, ІЛ-4, ІЛ-10) *in vitro* лімфоцитами здорових донорів і хворих на хронічний сечостатевої хламідіоз // Імунологія та алергологія. - 2004. - № 1. - С. 15-17.
4. Кузнецов В.П., Маркелова В.П., Лазанович В.А. и др. Дисбаланс цитокинов как фактор патогенеза гнойно-септических заболеваний и иммунокорригирующие эффекты лейкинферона // Медицинская иммунология. - 2002. - Т. 4, № 1. - С. 11-20.
5. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова Н.В. и соавт. Апоптоз в иммунологических процессах // Аллергология и иммунология. - 2000. - Том 1, №1. - С. 15-23.
6. Уманский С.Р. Апоптоз: молекулярные и клеточные механизмы // Молекулярная биология. - 1996. - Том 30, вып. 3. - С. 487-502.
7. Фесенкова В.Й., Драннік Г.М., Дріянська В.Є., Папакіна В.С., Ващенко С.М. Дослідження *in vitro* впливу препаратів "Ербісол" та "Супер Ербісол" на продукцію ІЛ-2 та гамма-інтерферону Т-хелперами 1 типу здорових донорів // Лаб. діагностика. - 2003. - №2. - С. 37-40.
8. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология. - 1996. - № 6. - С. 10-23.
9. Abastado J.-P. Apoptosis: function and regulation of cell death // Res. Immunol. - 1996. - V. 147. - P. 443-456.
10. Magno G., Joris I. Apoptosis, oncosis, necrosis // Amer. J. Pathol. - 1995. - V.146, N.1. - P. 3-15.

#### Summary

#### THE CHARACTERISTIC LEVEL OF PRO- AND ANTIAPOPTOTIC MARKERS PATIENTS WITH UROGENITAL CHLAMYDIOSIS AND INFLUENCE OF IMMUNOMODULATORS ON IT

Drannik G.N., Kologrimova V.V., Poroshina T.V., Driyanskaya V.E., Negrey L.N., Fesenkova V.Y., Savchenko V.S., Korol L.N.

**Key words:** urogenital chlamydiosis, pro-apoptotic factor, anti-apoptotic factor, immunomodulators.

The aim of this work is to investigate the level of mononuclear cells of patients with urogenital chlamydiosis, expressing Fas-receptor (CD95+) (pro-apoptotic factor) and also Bcl-2 (anti-apoptotic factor) and influence of immunomodulators on it.

The investigation demonstrated the objective elevation in marking level of blood lymphocyte activation in patients with chronic inflammatory diseases of urinary system; at the same time, the number of CD95+ -cells in patients with chlamydiosis objectively exceeded these reading both in healthies and in patients without Chlamydia trachomatis.

There were determined the effects of Manaxx and Erbisol *in vitro* on the level of CD95+ and bcl-2 in patients with chronic urogenital chlamydiosis.

*Institute of Urologi of Ukrainian AMS; Institute of Nephrologi of Ukrainian AMS.*

Матеріал надійшов до редакції 26.12.05

© Матьоха Т.В.

УДК [618.1.14:615.477.86] – 002-084

## ПРОФІЛАКТИКА ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ВНУТРІШНЬОМАТКОВИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ

**Матьоха Т.В.**

*Українська медична стоматологічна академія, Полтава.*

Перед введенням внутриматочного контрацептива (ВМК) у жінчин, інфіцирваних інфекції, передаючоїся половим путем, проведена санация внутрених половых органов. При этом показатели локального клеточного иммунитета ( $HLA-DR^{+}$ ,  $CD3^{+}$ ,  $CD4^{+}$ ,  $CD8^{+}$ ,  $CD20^{+}$ ) приблизились к таким у неинфицирванных жінчин. Частота побочных эффектов и осложнений при использовании ВМК у данной группы жінчин, значительно снизилась.

**Ключевые слова:** инфицирование половых путей, локальный клеточный иммунитет.

Внутрішньоматкова контрацепція (ВМК), яка базується на введенні в порожнину матки спеціальної спіралі, являється сучасним методом запобігання небажаної вагітності, який широко використовується у всьому світі [1]. ВМК, маючи високу ефективність та прийнятність в антифертильній дії на організм жінки, викликають, на жаль, значні побічні ефекти. Найбільш частими з можливих ускладнень ВМК є больовий синдром (14%), порушення менструального циклу (1,5-20%), експульсії ВМК (0,7-30%), запальні захворюван-

ня внутрішніх статевих органів (ЗЗВСО) (0,43-9%) [2,3].

Безсумнівно є те, що контрацептивний ефект ВМК забезпечується насамперед його локальною дією на ендометрій [1,4]. Ряд дослідників вважає зміни в ендометрії на тлі ВМК проявом інфекційного ендометриту, але переважна частина авторів розглядає лімфолейкоцитарну інфільтрацію як асептичну реакцію слизової оболонки матки на стороннє тіло [1,5]. Ця теорія підтверджується тим, що запальна інфільтрація була виявлена у „стерильних” пацієнтів у відпо-

відь на введення стороннього тіла [1]. Разом з тим, серед жінок репродуктивного віку широко розповсюджене інфікування статевих шляхів інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), які персистують в організмі жінок без явної маніфестації [6]. Наявність такого інфікування створює сприятливі умови для виникнення ускладнень при застосуванні ВМК [7,8].

Метою нашого дослідження стала оцінка стану місцевого клітинного імунітету ендометрію у здорових та інфікованих збудниками ІПСШ жінок для розробки способу профілактики запальних захворювань внутрішніх статевих органів у жінок-носіїв ВМК.

### Матеріали та методи

Для вирішення поставленої мети сформовані 2 групи жінок, однорідні за структурою інфікування збудниками ІПСШ:

- в групу порівняння (ГП) увійшли 30 жінок-носіїв ВМК, що були відібрані із 142 жінок, яким в загальному порядку після обстеження, згідно вимог Наказу МОЗ України № 503 були введені ВМК Multiloud Cu-375. Ці 142 жінки після введення ВМК були в порядку скринінгу обстежені на наявність хламідій, уреаплазм, мікоплазм та ВПГ П типу; 30 пацієнток, у яких були виявлені один чи декілька збудників інфекцій і склали групу порівняння. Жінки цієї групи, почувачи себе повністю здоровими, не маючи клінічних ознак запальних процесів внутрішніх статевих органів, при нормальних аналізах крові і сечі, бактеріоскопії I-II типу, від запропонованого лікування виявлених збудників ІПСШ письмово відмовились, але дали згоду на проведення подальших досліджень місцевого клітинного імунітету в динаміці використання ВМК (на 3-му та 12-ому місяцях);

- основну групу (ОГ) склали 30 жінок, у яких виявлено один чи декілька збудників ІПСШ

Жінки ОГ були обстежені чотири рази (до та після лікування ІПСШ, що передувало введенню ВМК, на 3-ому та на 12-ому місяцях застосування ВМК).

Наявність збудників ІПСШ (*Ch.trachomatis*, *M.hominis*, *U.urealyticum*, *Herpes simplex* П типу) визначали методом прямої імунофлуоресценції в зішкрібі епітеліальних клітин із цервікального каналу за допомогою тестів „Рекомбислайд” (ЛАБ-діагностика, Москва).

Стан місцевого клітинного імунітету оцінювали за кількістю та локалізацією імуніцитів (дендритні клітини, CD3, CD4, CD8, CD20) в 42 біоптатах ендометрію. Ці біоптати були отримані в фазу пізньої секреції шляхом аспірації із порожнини матки в асептичних умовах за допомогою насадки Пайпеля. Дослідження проводилось за дозволом комітету біоетики з інформованої письмової згоди пацієнток. Наведені показники визначались в динаміці використання ВМК.

Занурений в льодяний фізіологічний розчин біоптат ендометрію транспортували протягом 30 хвилин в Центральну науково-дослідну лабораторію УМСА (м. Полтава). Біоптати відразу ж занурювали в 6% розчин карбоксиметилцелюлози та заморожували в рідкому азоті [9,10]. Імуногістохімічне дослідження локального клітинного імунітету в слизовій оболонці матки проводили за непрямим біотин-екстравідін-пероксидазним методом на кріостатних зрізах товщиною 5-6 мкм. Як первинні антитіла використовували

моноклональні антитіла до CD3, CD4, CD8, CD20, HLA-DR-антигенів. Первинні антитіла виявляли за допомогою вторинних біотинильованих антитіл та екстравідін – пероксидазного комплексу („Nova castra”, Англія). Взаєморозташування та кількість імуніцитів з'ясовували за морфометричним методом стандартних площ у 5 полях зору при збільшенні

х 60. Кількість імуніцитів перераховувалась на 100 епітеліоцитів по всій товщі шару ендометрію. Результати документували на фотоплівку Konica 400 за допомогою фотокамери.

Лікування. Враховуючи значні труднощі в лікуванні ІПСШ (в зв'язку з персистенцією збудників ІПСШ в мембранозахищених зонах епітелію) [11] виникає необхідність не тільки в етіотропних, а й в патогенетичних засобах лікування, направлених на мобілізацію зазначених збудників. З цією метою лікування розпочинали з призначення імуномодулятора циклоферону 12,5% - 2,0 в/м через день. Курс 20 днів. З третьої ін'єкції циклоферону призначали вільпрафен (*Josamycinum*) по 500 мг 2 рази на добу протягом 10 днів. Після вільпрафену призначали левофлоксацин по 500 мг 2 рази на день. Курс 5 днів. Одночасно з призначенням вільпрафену всім жінкам проводили 10 денний курс лікування метронідазолом (по 250 мг 4 рази на добу) з метою елімінації поширеної у інфікованих жінок трихомонади (часто в атипичних формах, що погано піддається виявленню), яка є резервуаром названих інфекцій [6]. Одночасно призначались протимікозні препарати, гепатопротектори, вітаміни. Паралельно проводилась санація піхви розчином антисептика мірамістину у тампонах по 5 мл на 2 години щоденно (курс лікування 10 днів) з подальшим ендовагінальним введенням тампонів з 5% лініментом циклоферону (10 днів).

Через 6 тижнів після проведеного курсу лікування жінки були повторно обстежені на наявність збудників ІПСШ. Для подальшого дослідження (введення ВМК) відбирались лише ті 23 пацієнтки з ОГ, у яких повторне обстеження на наявність збудників ІПСШ дало негативний результат.

Статистичну обробку даних проводили з розрахунком середньої арифметичної та похибки середньої. Достовірність розбіжностей визначали з використанням U-критерію Манн-Уїтні [12].

### Результати та їх обговорення

Протягом 12 місяців використання ВМК у обстежених жінок виникли наступні побічні ефекти та ускладнення: гіперполіменорея та міжменструальні кровомазання спостерігались у жінок ГП в 23,3% випадків, у жінок ОГ після лікування – в 17,4% випадків; альгодисменорея мала місце у 13,4% жінок ГП та у 8,7% жінки ОГ; загострення ЗЗВСО мало місце в 6,7 % жінок ГП.

У 60 жінок, у яких були знайдені збудники ІПСШ, в 9 випадках (15%) була виявлена моноінфекція (хламідія), у 51 пацієнтки (85%) - мікст-інфекція, найчастіші комбінації складалі: хламідії у поєднанні з мікоплазмою та уреаплазмою у 23 жінок (45,1%), хламідії в поєднанні з мікоплазмою у 13 жінок (25,5%), хламідії з уреаплазмою у 10 жінок (19,6%), хламідії з вірусом простого герпесу 2 типу у 5 жінок (9,8%).

Із 30 пролікованих жінок повторно виявились хламідії в асоціації з мікоплазмами та уреаплазмами в 4 випадках, хламідії в асоціації з мікоплазмами – в 2

випадках та хламідії в асоціації з уреоплазмами – в 1 випадку, що в цілому склало 23,3% від числа всіх пролікованих.

В результаті імуногістохімічного дослідження слизової оболонки матки (таблиця 1) при використанні моноклональних антитіл до HLA-DR були виявлені дендритні клітини. У інфікованих жінок (ОГ до лікування) до введення ВМК кількість дендритних клітин (ДК) становила  $28,2 \pm 1,9$  на 100 епітеліоцитів, локалізувались вони в стромі ендометрію поодинокі та відмічалось значне їх скупчення по всій залозі, а саме в базальних, апікальних відділах, в просвіті залози та в складі секрету. Інтенсивний приток HLA-DR<sup>+</sup>-клітин пояснюється їх антигенною навантаженістю.

В ОГ (після лікування) до введення ВМК кількісний склад HLA-DR<sup>+</sup> клітин був меншим, ніж у ГП і становив  $21,4 \pm 1,9$  ( $p < 0,05$ ). Локалізувались вони в стромі ендометрію, тобто в анатомічно зумовленій зоні лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовими оболонками [13].

На 3-ому місяці знаходження ВМК в порожнині матки кількість HLA-DR<sup>+</sup>-клітин в ГП зросла і становила  $30,4 \pm 2,8$  на 100 епітеліоцитів. Розташування клітин залишалось попереднім, як до введення контрацептиву. В ОГ на 3-ому місяці носіння ВМК кількість HLA-DR<sup>+</sup>-клітин теж зросла порівняно з картиною до введення –  $27,0 \pm 1,8$ , але порівняно з ГП розбіжність показників стала недостовірною ( $p > 0,05$ ). В стромі ендометрію вони розташовувались поодинокі та відмічалась активна міграція ДК в залозу. Збільшення кількості HLA-DR<sup>+</sup>-клітин в обох групах на 3-ому місяці використання мідьвміщуючих ВМК та особливості міграції цих клітин може бути пояснено дією хемокінів, здатність до синтезу яких набувають епітеліоцити та фібробласти під дією іонів металів [14,15].

На 12-ому місяці знаходження контрацептиву в порожнині матки у ГП кількість HLA-DR<sup>+</sup>-клітин зросла до  $32,0 \pm 2,0$  на 100 епітеліоцитів, локалізація ДК залишилась попередньою. В ОГ кількісний рівень ДК достовірно зменшився порівняно із показником в ГП –  $25,8 \pm 2,0$  ( $p < 0,05$ ). Локалізація їх була в стромі ендометрію (поодинокі розташування), в базальній мембрані залози та в базальних відділах залози. Специфічні зміни зі сторони локального клітинного імунітету слизової оболонки матки на тлі ВМК дозволили нам запропонувати HLA-DR<sup>+</sup>-клітини на роль одного з провідних показників „стабільності” контрацептиву.

Загальну кількість Т-лімфоцитів визначали за допомогою CD3-антитіл. В ГП до введення ВМК кількість CD3<sup>+</sup>-клітин була  $36,7 \pm 0,6$ . Розташовувались вони в стромі ендометрію поодинокі та в скупченнях, а також в значних скупченнях в залозі. В ОГ до введення контрацептиву їх кількість була значно меншою –  $27,6 \pm 2,1$  ( $p < 0,02$ ), локалізація була стромальною. Отже, рівень CD3<sup>+</sup>-клітин в слизовій оболонці матки зростає за умов наявності мікст-інфекції. Активна міграція цих клітин в ГП теж свідчила про наявну антигенну стимуляцію.

На 3-ому місяці носіння ВМК в ГП кількість CD3<sup>+</sup>-клітин була  $26,8 \pm 1,7$  з розташуванням їх в стромі ендометрію. В ОГ кількісний рівень цих клітин був значно вищим –  $35,1 \pm 2,4$  ( $p < 0,05$ ). Локалізація залишалась стромальною.

На 12-ому місяці на тлі ВМК в ГП кількість CD3<sup>+</sup>-клітин була  $20,7 \pm 0,7$ . Локалізувались вони поодинокі

та в скупченнях в стромі ендометрію, а також поодинокі в базальних відділах залози. В ОГ кількість CD3<sup>+</sup>-клітин дещо зменшилась –  $33,1 \pm 1,6$  ( $p < 0,002$ ), локалізація залишалась стромальною.

CD4-антитіла використовували з метою визначення Т-лімфоцитів – хелперів. У ГП жінок до введення ВМК популяція CD4<sup>+</sup>-клітин становила  $15,3 \pm 1,4$  з розташуванням у стромі ендометрію. В ОГ в цей період кількість CD4<sup>+</sup>-клітин була  $10,2 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ). Локалізація їх теж була стромальною.

На 3-ому місяці знаходження контрацептиву в порожнині матки у ГП кількість CD4<sup>+</sup>-клітин зменшилась і становила  $9,9 \pm 0,6$ , розташування клітин залишилось в стромі ендометрію. В ОГ в цей період спостерігалось підвищення рівню CD4<sup>+</sup>-імуноцитів –  $15,1 \pm 2,2$  ( $p < 0,05$ ). Локалізувались вони в стромі ендометрію в скупченнях.

На 12-ому місяці на тлі ВМК кількість CD4<sup>+</sup>-клітин в ГП була  $5,1 \pm 0,3$  з розташуванням в стромі та в базальній мембрані залози, в просвіті залози в складі секрету. В ОГ в цей період число CD4<sup>+</sup>-імуноцитів було  $16,0 \pm 1,3$  ( $p < 0,002$ ), локалізація залишалась стромальною.

Для ідентифікації цитотоксичних Т-лімфоцитів використовували моноклональні антитіла до CD8.

В ГП до введення контрацептиву кількість CD8<sup>+</sup>-імуноцитів була  $21,6 \pm 1,0$ . Розташовувались вони в стромі ендометрію поодинокі та біля базальної мембрани залози. В ОГ жінок в цей період кількісний рівень CD8<sup>+</sup>-клітин був меншим, ніж в ГП –  $18,0 \pm 3,7$  ( $p < 0,05$ ) з розташуванням їх в стромі ендометрію.

На 3-ому місяці на тлі ВМК в ГП кількість CD8<sup>+</sup>-клітин була  $19,3 \pm 1,6$ , розташовувались вони в стромі ендометрію поодинокі. В ОГ в цей період кількісний рівень CD8<sup>+</sup>-імуноцитів був  $19,5 \pm 1,5$  ( $p > 0,05$ ), локалізувались вони в стромі ендометрію в скупченнях.

На 12-ому місяці „носіння” ВМК кількість CD8<sup>+</sup>-імуноцитів в ГП була  $14,8 \pm 1,4$ , локалізувались вони в стромі ендометрію, в просвіті залози, в складі секрету – поодинокі. В ОГ кількість CD8<sup>+</sup>-клітин в цей період була  $17,6 \pm 0,8$  ( $p > 0,05$ ). Розташування їх спостерігалось в стромі ендометрію.

Зрілі В-лімфоцити визначали за допомогою специфічних до них CD20-антитіл. До введення ВМК кількість CD20<sup>+</sup> імуноцитів в ГП була  $3,3 \pm 0,3$ . Розташовувались вони в стромі ендометрію. В ОГ в цей період число CD20<sup>+</sup>-клітин було майже вдвічі вищим, ніж в ГП –  $5,9 \pm 0,5$  ( $p < 0,005$ ) з розташуванням їх в стромі ендометрію.

На 3-ому місяці використання ВМК в ГП кількість CD20<sup>+</sup>-клітин була  $5,4 \pm 0,3$  з розташуванням клітин в стромі ендометрію. В ОГ в цей період число CD20<sup>+</sup>-клітин достовірно зросло і становило  $13,1 \pm 0,9$  ( $p < 0,002$ ). Локалізація клітин залишалась в стромі ендометрію.

На 12-ому місяці використання ВМК кількісний рівень CD20<sup>+</sup>-імуноцитів в ГП був  $1,9 \pm 0,2$  з розташуванням їх в стромі ендометрію. В ОГ в цей період число CD20<sup>+</sup>-клітин було  $6,6 \pm 0,7$  ( $p < 0,002$ ). Локалізація клітин була в стромі ендометрію.

Отже, в результаті проведеного комплексного антибактеріального лікування у жінок, інфікованих збудниками ІПСШ: була практично виключена притаманна інфікованим жінкам активація місцевого імунітету (після лікування спостерігалось зниження кількості HLA-

DR<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-клітин та зникнення явищ міграції HLA-DR<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-клітин). Одночасне зниження рівня цих імуніцитів ми розцінювали як ознаку послаблення антигенної „навантаженості” ендометрію та регресу патологічного процесу.

На 3-ому місяці носіння ВМК у жінок ГП спостерігалось зниження загальної кількості Т-лімфоцитів, CD4<sup>+</sup>-клітин та незначне зниження кількості CD8<sup>+</sup>-імуніцитів, зменшення явищ їх міграції, збільшення кількості CD20<sup>+</sup>-клітин.

У жінок ОГ, порівняно з картиною до введення, зросло число HLA-DR<sup>+</sup>-клітин, CD3<sup>+</sup>-клітин, переважно за рахунок CD4<sup>+</sup>-клітин. Характерною була міграція HLA-DR<sup>+</sup>-клітин із стромы ендометрію в залозу („захват” ДК всієї залози). Особливу увагу привертають до себе високий вміст CD20<sup>+</sup> імуніцитів, що може розцінюватись як зростаюча готовність місцевої імунної системи до активної гуморальної відповіді на антигенну стимуляцію з боку ВМК.

На 12-ому місяці на тлі ВМК у жінок ГП кількість ДК залишається на високому рівні, а число CD3<sup>+</sup>-клітин значно знижується порівняно з такими не тільки до введення, але й з показником, виявленим через 3 місяці після введення ВМК, переважно за рахунок падіння CD4<sup>+</sup>-імуніцитів. Відмічається активна міграція CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>- клітин. Число CD20<sup>+</sup>-клітин різко падає.

Показники локального клітинного імунітету у пацієнток ОГ залишаються активованими, за виключенням CD20<sup>+</sup>-клітин, кількість яких наблизилась до показника до введення ВМК.

### Висновки

Проаналізувавши стан клітинного імунітологічного апарату слизової оболонки матки, приходимо до висновку, що застосування ВМК жінками, інфікованими збудниками ІПСШ, навіть без клінічних проявів запального процесу, призводить до надмірного антигенного навантаження системи локального клітинного імунітету із подальшим (в динаміці використання ВМК) його виснаженням та розвитком вторинного місцевого імунітодефіциту.

Це, в свою чергу, створює умови для виникнення запальних процесів внутрішніх статевих органів.

Проведення санації внутрішніх статевих шляхів, що передуює введенню ВМК, дозволило елімінувати значну частину антигенного тиску на імунітологічний апарат ендометрію. Та частка антигенного впливу на локальний клітинний імунітет, що залишається при використанні мідьвміщуючого ВМК, індукує адекватну

клітинну імунну відповідь. Така реакція місцевого клітинного імунітету дозволяє зберігати „стабільність” ВМК та уникати виникнення ускладнень при його використанні.

### Література

1. Прилепская В.Н. Внутриматочная контрацепция. – М.: Медпресс, 2000. – 189 С.
2. Протопопова Л.О., Евсеев А.А., Каухова Е.Н., Жук Т.А. Особенности течения воспалительных заболеваний внутренних половых органов на фоне ВМК // Материалы Российского форума «Мать и дитя» - М. 2000. – С. 272-274.
3. Тарасова М.А., Савельева И.С., Ерофеева Л.В., Соколова И.И. Особенности контрацепции у женщин групп риска // Акуш. и гинекол. – 1998. – № 6. – С. 4-11.
4. Ахмадеев Р.Ф. Клиническое течение, прогнозирование и профилактика воспалительных заболеваний женских половых органов при применении внутриматочной контрацепции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 1997. – 28 С.
5. Фролов Е.И. Состояние эндометрия в зависимости от продолжительности нахождения ВМС // Актуальные вопросы неотложной медицины: Мат. конф. – Липецк, 1999. – Ч. 2. – С. 109.
6. Нейсмарк С.Л., Бакшеев С.Н. Роль ассоциированных инфекций в воспалительных заболеваниях женской половой сферы. Состав ассоциата. Этиологический диагноз. Принципы антибиотикотерапии и лечения ассоциированных инфекций. Нужна ли революция в гинекологии? (Обзор) // Иммунология та алергологія. – 2003. – № 4. – С. 17-22.
7. Ромащенко О.В. Запальні захворювання органів малого таза у юних жінок // ПАГ. – 1999. – № 6. – С. 113-116.
8. Манн С.Н., Смит Дж.Р., Бартон С.Е. Воспалительные заболевания органов малого таза // ЗППП. – 1997. – № 3. – С. 27-34.
9. Дж. Полак, С. Ван Норден. Введение в иммуноцитохимию: Современные методы и проблемы // Перевод с англ. М.А. Глуховой, под ред. Н.Г. Хрущова. – М.: «Мир». – 1987. – 74 С.
10. Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.О., Гейко О.О., Кайдашев І.П. та ін. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. – Полтава: „Полімет”. – 2003. – 319 с.
11. Возіанов О.Ф., Драннік Г.М., Дріянська В.Є. Аналіз показників імунітету за даними імунограми та цитокінового статусу у хворих на хронічний сечостатевої хламідіоз в залежності від характеру (моно- чи мікст-) інфекції // Иммунология та алергологія. – 2003. № 4. – С. 39-41.
12. Лакін Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352с.
13. Ройт А. Основы иммунологии. – М.: «Мир». – 1991. – 328 С.
14. Фрейдлин И.С. Интерлейкин - 12 – ключевой цитокин иммунорегуляции // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 5-9.
15. Симбирцев А.С. Интерлейкин – 8 и другие хемокины // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 9-14.

### Summary

#### INFLAMMATORY DISEASES PREVENTION FOR PATIENTS, USING INTRA UTERINE DEVICES CONTRACEPTION TECHNIQUE

Matyokha T.

**Key words:** genital tracts in infected, morphological structure, local cell immunity.

The sanitation of genital tracts in infected women was performed before the introduction of intrauterine contraceptive. The morphological structure of the endometrium was renewed and brought into line with healthy women. The local cell immunity indexes became nearer to the same indexes as in uninfected women according to their quantity and localization. When using the intrauterine contraceptive, the frequency of complications was considerably reduced.

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

Матеріал надійшов до редакції 6.02.06.

© Мосійчук Л.М.

УДК: 616.342-002.44:616.329-002:616.33-008.64

# ВАРІАНТИ СПІВВІДНОШЕНЬ АГРЕСИВНИХ ТА ЗАХИСНИХ ФАКТОРІВ У ХВОРИХ НА КИСЛОТОЗАЛЕЖНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Мосійчук Л.М.

Інститут гастроентерології АМНУ, м.Дніпропетровськ

В работе выявлены особенности функционирования желудка у пациентов с пептической язвой (ПЯ) двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), а также при их сочетании. Определены наиболее характерные варианты соотношений между агрессивными и защитными факторами слизистой оболочки желудка. При этом для большинства пациентов с ПЯ закономерным было снижение синтеза защитных факторов при усилении действия агрессивных. В отличие от этих больных при ГЭРБ более характерным было компенсаторное увеличение содержания гастропротеинов и фужозы в ответ на воздействие агрессивных факторов. Полученные данные целесообразно учитывать при разработке терапевтической стратегии кислотозависимых заболеваний.

**Ключевые слова:** кислотозависимые заболевания, агрессивные и защитные факторы.

Кислотозалежні захворювання, зокрема такі, як пептична виразка (ПВ) дванадцятипалої кишки (ДПК) та гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) займають лідируюче місце серед гастроентерологічної патології і тому уточнення механізмів їх розвитку залишається актуальною проблемою. Загальновизнаним на сьогодні є той факт, що ПВ ДПК виникає внаслідок порушення динамічної рівноваги між факторами агресії шлункового вмісту та факторами захисту слизової оболонки шлунка, що призводить до зриву механізмів, які забезпечують автоматизм функції і координацію дій автономної саморегуляції системи органів травлення, та порушення внутрішніх взаємозв'язків і синхронізації їх секреторної та моторної діяльності [1,2]. Основними факторами агресії безперечно визнано гіперпродукцію хлористоводневої кислоти та пепсину, що виникає внаслідок підвищення активності парієтальних і головних клітин [3], гіперплазії гастринпродукуючих клітин з гіпергастринемією [4]. Неабияке значення має ушкоджуюча дія жовчних кислот (ЖК) на СО в результаті дуоденогастрального рефлюксу, який виникає у значного числа пацієнтів з ГЕРХ та ПВ ДПК [5]. Серед факторів захисту значну роль відіграє стан захисного слизового бар'єру, секреції бікарбонатів, процесів регенерації поверхневого епітелію, оптимальне кровопостачання СО Ш і ДПК тощо [6].

Зважаючи на вищенаведене нами визначена мета дослідження – визначити співвідношення місцевих захисних та агресивних факторів СО гастродуоденальної зони за функціональними параметрами у хворих на ПВ та ГЕРХ.

## Матеріали та методи

Обстежено 401 пацієнт з кислотозалежними захворюваннями езофагогастродуоденальної зони, серед яких було 228 (56,9 %) чоловіків та 173 (43,1 %) жінок віком від 19 до 76 (44,75±0,81) років.

В залежності від нозологічної форми усі пацієнти були розподілені на 3 клінічні групи: I групу склали 97 хворих на ПВ ДПК, II – 144 пацієнтів з ГЕРХ, III – 160 хворих на ГЕРХ, поєднану з ПВ ДПК. Контрольну групу склали 25 здорових осіб.

Фракційне дослідження шлункової секреції проводили аспіраційним методом за рекомендаціями лабораторії патофізіології ІГ АМНУ [7].

Вміст глікопротеїнів (ГП) у шлунковому секреті (ШС) визначали за методикою І.І. Шелекетіної із співавт. [8], концентрацію пепсину визначали також за методичними рекомендаціями цих авторів [9], рівень ЖК за методичними вказівками Ю.І. Рафеса з співавт. [10]. Сіалові кислоти (СК) досліджували дифеніламіновим методом за Y. Wenzler [11], фукози – за методичними вказівками П.Д. Рабінович, С.І. Вайстух [12].

Статистична обробка результатів здійснювалася методами варіаційної статистики [13], реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0. Достовірність різниці показників оцінювали за критерієм Ст'юдента. Взаємозв'язок між показниками установлювали з урахуванням коефіцієнта кореляції Пірсона.

## Результати дослідження та їх обговорення

Порівняльний аналіз стану агресивних та захисних факторів СО Ш представлено в таблиці 1.

При аналізі рН в усіх групах хворих переважала гіперацидність ( $p < 0,05$ ), яка корелювала з частотою розвитку ерозій у тілі шлунка ( $r = -0,81$ ;  $p < 0,05$ ).

Нормоацидний тип секреції у пацієнтів I та II груп спостерігався майже в 2 рази рідше, а в III групі нормо- і гіперацидність мали місце практично у однаковому числі хворих. Нетиповою для усіх хворих була гіпоацидність.

Зміни протеолітичної активності Ш були найбільш характерними для пацієнтів III групи, і виявлялися в 1,5 рази частіше, ніж у II ( $p < 0,05$ ). У спектрі порушень гіперпепсингрії переважала в I та III групах, між тим, у хворих II групи ступінь її вираженості була вищою ( $p < 0,05$ ) і позитивно корелювала з макроскопічними проявами патологічних змін СО тіла Ш ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ) та ерозивного ураження СО ДПК ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,05$ ). Разом з тим, на відміну від хворих на ПВ ДПК, у пацієнтів з ГЕРХ найбільш питому вагу змін займала гіпопепсингрія ( $p < 0,05$ ). Негативна кореляція між рівнем пепсину в ШС і частотою виявлення ерозій в ДПК у хворих I групи ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,05$ ) свідчить про те, що

порушення протеолітичної функції Ш не є провідним фактором у розвитку ерозивних уражень ДПК при ПВ.

Таблиця 1.

Характеристика агресивних та захисних факторів слизової оболонки шлунка.

Показник, од. виміру	Контроль-на група (M±m) (n=25)	Функціональний стан	I група (n=97)		II група (n=144)		III група (n=160)	
			M±m	%	M±m	%	M±m	%
стан факторів агресії:								
рН	2,62±0,17	нормоацидність	2,68±0,12	33,0	2,87±0,1	30,6	2,99±0,08*	40,0
		гіперацидність	1,46±0,04	60,8	1,49±0,04	58,3	1,50±0,05	48,8
		гіпоацидність	4,60±0,23	4,1	4,73±0,21	6,3	4,89±0,18	6,8
		анацидність	7,39±0,19	2,1	7,0±0,23	4,8	7,37±0,09	4,4
пепсин, мг/мл	1,0±0,31	нормопепсингідрія	0,82±0,04	36,1	0,87±0,03	41,0	0,78±0,03 <sup>#</sup>	27,5 <sup>#</sup>
		гіперпепсингідрія	1,82±0,05	45,4	3,02±0,11 <sup>***</sup>	52,7	2,22±0,08 <sup>***###</sup>	56,3
		гіпопепсингідрія	0,22±0,02	18,5	0,25±0,01	6,3*	0,17±0,01 <sup>###</sup>	16,2 <sup>#</sup>
ЖК, мг/мл	0	холінгідрія	0,25±0,02	12,4	0,38±0,03 <sup>**</sup>	18,1	0,40±0,02 <sup>***</sup>	33,1 <sup>#</sup>
стан факторів захисту:								
ГП, мг/мл	0,93±0,22	нормальний	0,89±0,02	21,6	0,83±0,03*	3,5 <sup>*</sup>	0,87±0,03	13,8 <sup>*</sup>
		підсилений	1,60±0,03	33,0	2,08±0,07 <sup>***</sup>	52,8 <sup>*</sup>	1,70±0,04 <sup>###</sup>	23,1 <sup>#</sup>
		пригнічений	0,21±0,002	45,4	0,26±0,003	43,7	0,13±0,010 <sup>**###</sup>	63,1 <sup>#</sup>
фукоза, г/л	0,272±0,02	нормальний	0,270±0,002	28,9	0,271±0,003	9,0 <sup>*</sup>	0,267±0,003	10,0 <sup>*</sup>
		підсилений	0,357±0,009	26,8	0,375±0,007	37,5	0,340±0,006	27,5
		пригнічений	0,150±0,009	44,3	0,188±0,006 <sup>**</sup>	53,5	0,167±0,005 <sup>###</sup>	62,5 <sup>*</sup>
СК, г/л	0,06±0,01	нормальний	0,058±0,002	28,9	0,055±0,001	34,7	0,055±0,001	24,4 <sup>#</sup>
		підсилений	0,078±0,002	16,5	0,135±0,005 <sup>***</sup>	5,6 <sup>*</sup>	0,084±0,004	1,8 <sup>*</sup>
		пригнічений	0,024±0,001	54,6	0,028±0,002 <sup>*</sup>	59,7	0,031±0,001 <sup>***</sup>	73,8 <sup>#</sup>

Примітки: 1. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$ , \*\*\* –  $p < 0,0001$  – достовірність різниці показників хворих II та III груп відносно I групи  
2. # –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$ , \*\*\* –  $p < 0,0001$  – достовірність різниці показників хворих II та III груп

Холінгідрія спостерігалася у пацієнтів всіх груп, але в III групі частота її була в 1,8 разів вищою, ніж у II ( $p < 0,05$ ). В порівнянні з I групою зростала не тільки частота її виявлення (у 2,7 рази), ( $p < 0,05$ ), а й вираженість ( $p < 0,05$ ). Як і слід було очікувати, холінгідрія суттєво зменшувала рівень ацидності ШС ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,05$ ), незалежно від варіанту патології.

При аналізі стану захисних факторів СО Ш зміни вмісту ГП у базальній порції ШС встановлені у 78,4% хворих I групи, переважно за рахунок суттєвого зниження – в 2,9 рази ( $p < 0,05$ ). У II групі їх рівень змінювався дещо частіше (88,2%), і на відміну від I групи, більш ніж у половини пацієнтів вміст ГП був підвищений в 3,3 рази ( $p < 0,05$ ), а зниження спостерігалася лише у третини хворих.

У III групі рівень ГП був змінений у 86,2% пацієнтів, при цьому більш ніж у половини з них спостерігалася гіпоглікопротеїнгідрія ( $p < 0,05$ ). У порівнянні з I групою вміст їх зменшувався в 1,6 рази, а в порівнянні з II групою – у 2 рази ( $p < 0,05$ ).

Недостатність ГП, незалежно від варіанту патології, мала суттєве значення у розвитку виявлених макроскопічних змін СО тіла Ш ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ), особли-

во в I ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,05$ ) та III ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ) групах. Аналогічна залежність встановлена у хворих III групи відносно ураження СО пілоричного відділу шлунка ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ).

Приймаючи до уваги принципово різний характер змін захисних та агресивних факторів у ШС, нами проаналізовані найбільш характерні варіанти співвідношень між ними, а саме: 1 варіант – ↑ агресивного та ↓ захисного; 2 – ↑ обох факторів; 3 – норма агресивного та ↓ захисного; 4 – норма агресивного та ↑ захисного; 5 – ↓ агресивного та ↑ захисного; 6 – ↓ обох факторів.

При аналізі співвідношень між рівнем ацидності ШС та вмістом ГП встановлено, що у пацієнтів I групи найчастіше гіпоглікопротеїнгідрія розвивалася при гіперацидному стані (36,3%) (1 варіант). Дещо рідше рівень їх підвищувався у відповідь на гіперацидність (32,5%) (2 варіант). Третім варіантом була гіпоглікопротеїнгідрія при нормальній кислотоутворюючій функції Ш (12,5%). У 17,5 % хворих слизоутворююча функція Ш при нормоацидності була збережена (рис. 1).



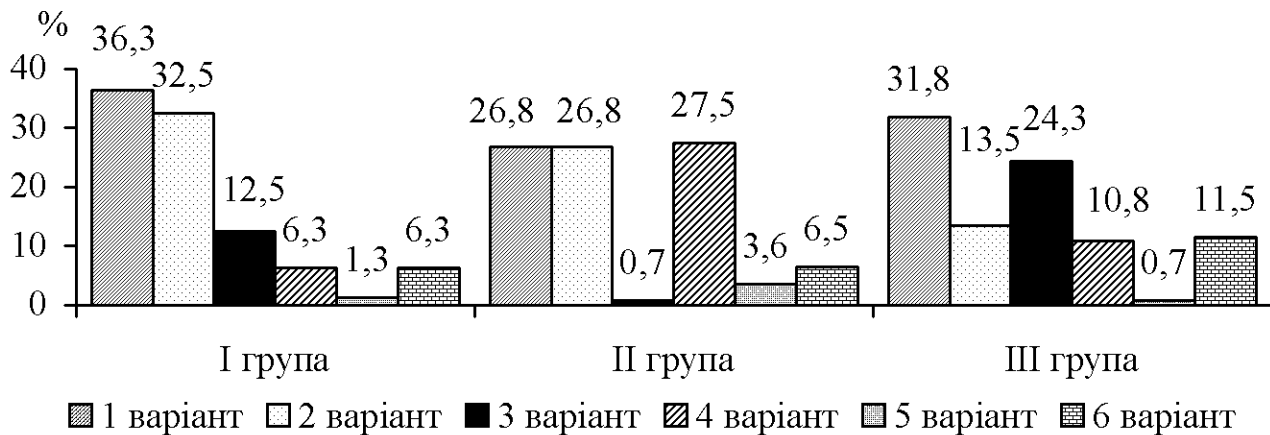


Рис. 1. Варіанти співвідношень між рівнем кислотності ШС та вмісту у ньому ГП

У II групі характерною була гіперглікопротеїногідрія при нормаацидності (27,5%) – 4 варіант, а 1 та 2 варіанти спостерігалися дещо рідше (26,8%). У III групі, як і в I, співвідношення рівня кислотності та ГП розвивалися по 1 варіанту (31,8%), рідше – по 3 (24,3%) та 2 (13,5%), тобто були аналогічними.

Аналіз співвідношень між пепсином і ГП показав, що у пацієнтів I групи найчастіше гіпоглікопротеїногідрія спостерігалася при гіперпепсингідричному стані (38,0%) (1 варіант). В 2 рази рідше ці співвідношення розвивалися по 4 варіанту (19,0%) і у 18,6 % хворих вони не були порушені (рис. 2).

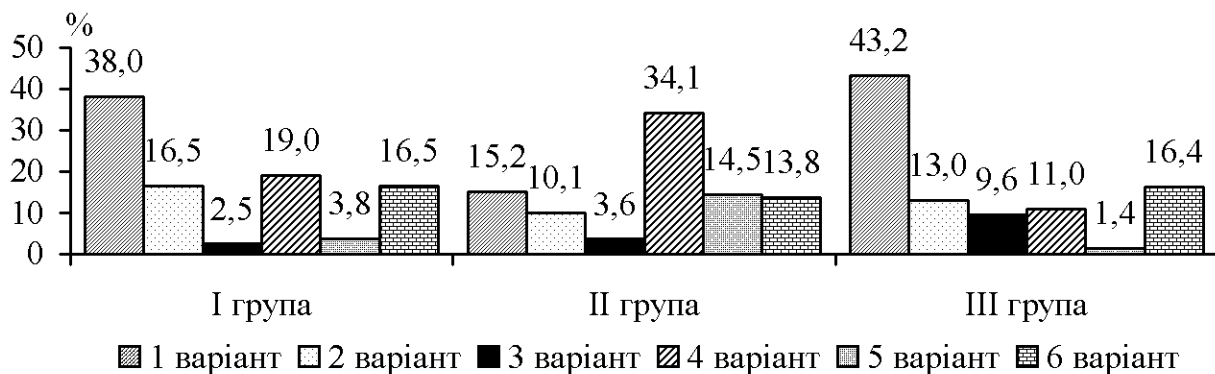


Рис. 2. Варіанти співвідношень між рівнем пепсину та ГП у ШС

У II групі характерним був 4 варіант (34,1%), 1 – спостерігався в 2,1 рази рідше і у такого ж числа встановлена гіперглікопротеїногідрія при зниженій концентрації пепсину в ШС – 5 варіант (14,5%). У III групі, як і в I, співвідношення між пепсином і ГП розвивалися по 1 варіанту (43,2%), рідше – по 2 (13,0%). У 16,4 % пацієнтів спостерігалася зниження концентрації як пепсину, так і ГП – 6 варіант.

Таким чином, найбільш характерні співвідношення рівня пепсину і ГП у хворих I та III груп були аналогічними та свідчили про пригнічення слизоутворення Ш в результаті підвищення кислотоутворюючої функції та протеолітичної активності. Підвищене утворення ГП при гіперацидному стані Ш та гіперпепсингідрії у третини хворих II групи, вірогідно, є компенсаторною реакцією мукоцитів і може свідчити про достатній функціональний їх резерв.

При вивченні складу структурних ГП зміни вмісту фукози встановлені у переважної частини хворих,

незалежно від нозології. При цьому недостатність її спостерігалася майже у половини пацієнтів I групи ( $p < 0,05$ ) та більш ніж у половини – в III групі ( $p < 0,05$ ).

По мірі зменшення вмісту фукоглікопротеїнів у пацієнтів III групи збільшувалася тяжкість макроскопічних змін СО ТШ ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ).

На відміну від цих груп більш ніж у половини хворих II групи було зафіксовано збільшення рівня фукози в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), тоді як зниження спостерігалось у третини пацієнтів ( $p < 0,05$ ).

Слід відзначити, що рівень ГП корелював з вмістом у ШС фукози у хворих I ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,05$ ) та III ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ) груп.

Аналіз співвідношень між рН і фукозою показав, що у третини хворих I та III груп вони розвивалися по 1 варіанту, дещо рідше у I групі спостерігався 2, а в III групі – 3 варіант (рис. 3).

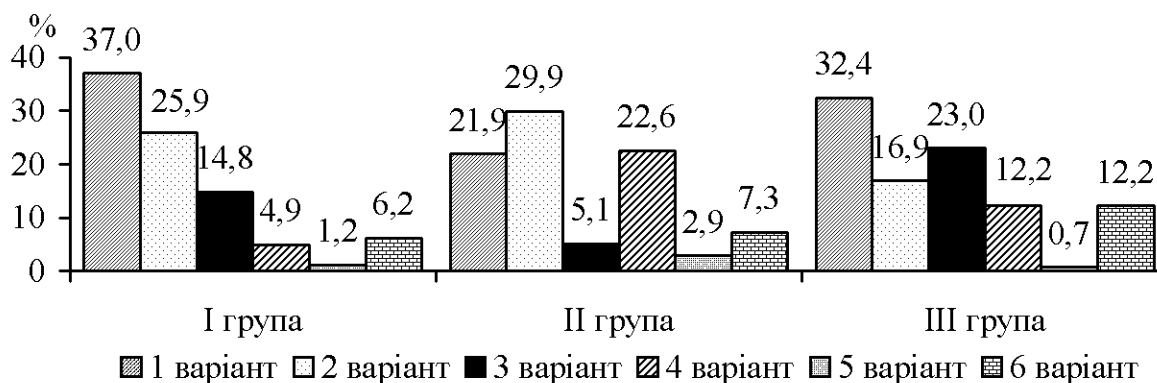


Рис. 3. Варіанти співвідношень між рівнем кислотності ШС та вмісту у ньому фукози

У II групі майже у третини пацієнтів рівень фукози підвищувався при гіперацидному (2 варіант) і нормаацидному (4 варіант) станах, рідше співвідношення розвивалися по 1 варіанту.

Аналогічна тенденція встановлена при аналізі співвідношень між рівнем фукози і пепсину в ШС, з

тією лише різницею, що у III групі другим за частотою розвитку був 4 варіант співвідношень, а у 14,6 % пацієнтів спостерігалось зниження, як пепсину, так і фукози (рис. 4). У II групі майже у чверті пацієнтів спостерігався 4, рідше – 5 та 1 варіанти.

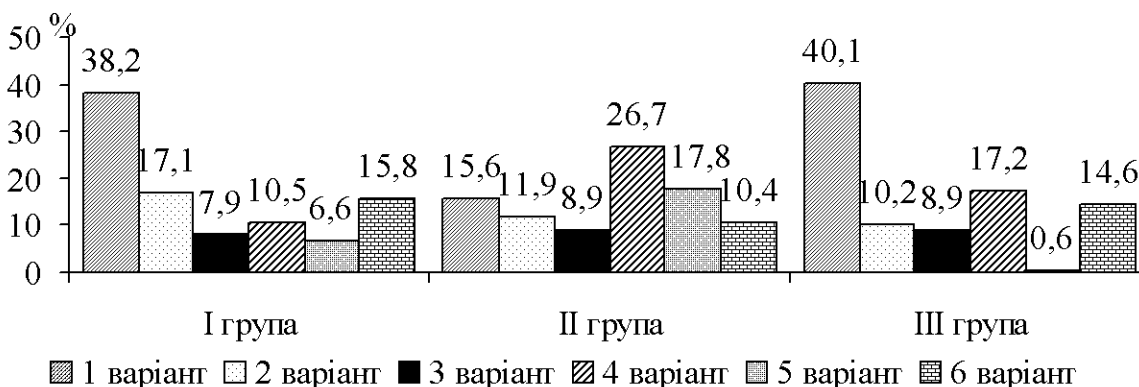


Рис. 4. Варіанти співвідношень між рівнем пепсину та фукози у ШС

Основним протектором СО Ш є вуглеводно-білкові сполучення, зокрема, СК, зміни вмісту яких встановлені у 74,2% пацієнтів I групи, 66,7% – II та 75,6% – III. При цьому недостатність їх була більш характерною для хворих I та III груп ( $p < 0,05$ ), а гіперпродукція – для II.

Незалежно від варіанту патології, виявлена негативна кореляція між вмістом СК і пепсину ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ), особливо у хворих II ( $r = -0,73$ ;  $p < 0,05$ ) та I

груп ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ). Зниження їх рівня суттєво впливало на частоту ерозивного ураження СО ДПК ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ) хворих I групи і тяжкість макроскопічних ознак змін СО тіла шлунка у пацієнтів I ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ) та II ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ) груп.

Аналіз співвідношень між рівнем кислотності та СК показав, що хоча в I і II групах вони розвивалися по 1 варіанту, в I групі він мав місце в 2 рази частіше ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

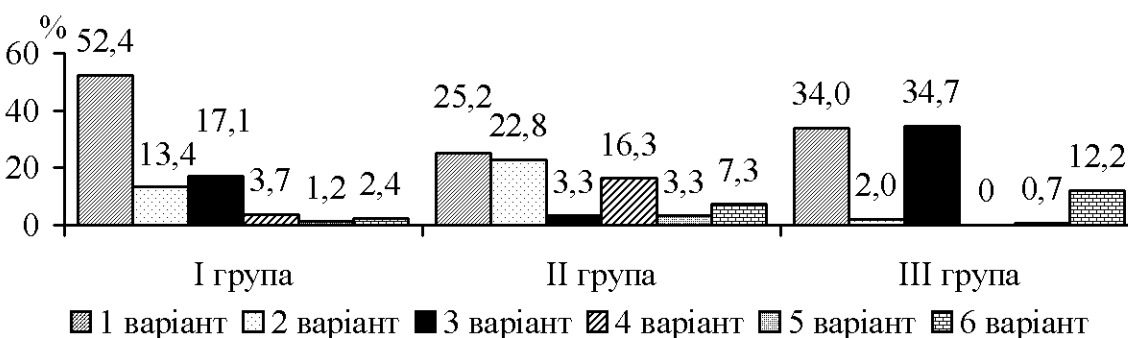


Рис. 5. Варіанти співвідношень між рівнем pH та вмістом СК у ШС

Другим за ранжируванням у I групі був 3 варіант, а в II – 2 варіант. У III групі найбільш характерними були 3 і 1 варіанти співвідношень.

Аналіз співвідношення між пепсином і СК показав, що 1 варіант їх розвитку був типовим для хворих I і III груп (рис. 6). Дещо рідше у I групі спостерігався 4, а в III – 6 варіанти.

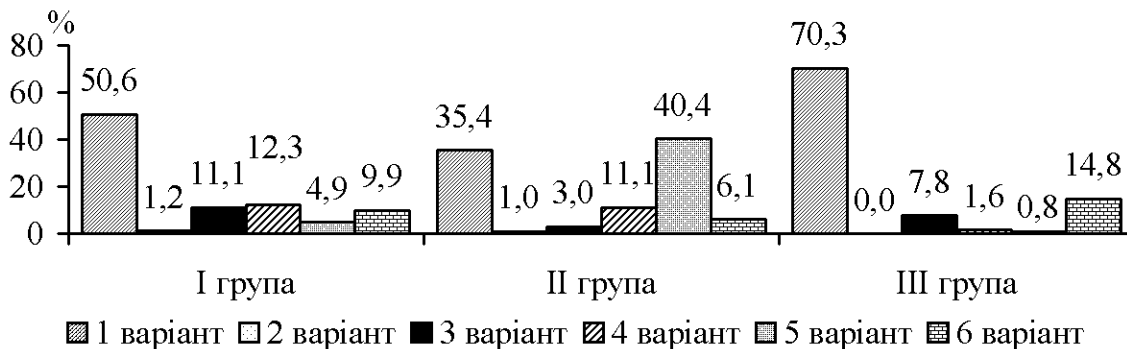


Рис. 6. Варіанти співвідношень між вмістом пепсину та СК у ШС

У II групі більш ніж у третини пацієнтів ці співвідношення не були порушеними, а при їх зміні частіше мали місце 5 і 1 варіанти.

Проведені дослідження переконливо показали, що при варіантах патології езофагогастродуоденальної зони, які були нами вивчені, за наявності загальних закономірностей стану агресивних та захисних факторів СО Ш мають місце суттєві відмінності, що необхідно враховувати при розробці терапевтичної стратегії хворих.

#### Висновки:

1. Визначені найбільш характерні варіанти взаємодій між агресивними та захисними факторами СО Ш. При цьому для більшості пацієнтів I та III груп закономірним було зниження синтезу захисних факторів при посиленні дії агресивних. На відміну від цих груп у хворих на ГЕРХ більш характерним було компенсаторне збільшення вмісту ГП та фукози у відповідь на вплив агресивних факторів.

2. Дисбаланс між захисними та агресивними факторами СО Ш з переважанням останніх особливо виражений у хворих I і III груп. Суттєва роль в розвитку ПВ ДПК та ГЕРХ належить таким агресивним факторам, як холінгидрія ( $p < 0,05$ ) та підвищення протеолітичної активності Ш ( $p < 0,05$ ).

3. У хворих на ПВ негативна кореляція між рівнем пепсину в ШС і частотою розвитку ерозій в ДПК у хворих I групи ( $r = -0,74$ ;  $p < 0,05$ ) свідчить про те, що порушення протеолітичної функції Ш не є провідним фактором у розвитку ерозивних уражень ДПК при ПВ. Більше значення мало зниження протекторних властивостей шлункового слизу, зокрема, вмісту у ньому ГП ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,05$ ) та фукози ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ).

4. Недостатність СК особливо характерна для хворих на ПВ ДПК незважаючи на наявність чи відсутність у них рефлюксної хвороби ( $p < 0,05$ ). Негативна кореляція між їх рівнем та частотою ерозивного ураження СО ДПК ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ), а також макроскопічних ознак ураження СО ТШ ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ) доводить значну роль СК у розвитку ПВ ДПК. Враховуючи негативну кореляцію між вмістом СК та пепсину, особливо

у хворих II ( $r = -0,73$ ;  $p < 0,05$ ) та I груп ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ), слід припустити, що СК у цих пацієнтів частково інактивують пепсин.

#### Література

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии: монография. – СПб., ЭЛБИ, 2000. – 688 с.
2. Катеренчук І.П., Циганенко І.В., Ткаченко Т.І. Фактори агресії і захисту у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки // Галицький лікар. вісник – 2000. – Т. 7, № 3. – С. 52–54.
3. Малов Ю.С., Куликов А.Н., Ивашкина Т.Г. Взаимосвязь кислотно-основного состояния организма с желудочной секрецией гидрокарбонатных ионов у больных язвенной болезнью // Тер. архив. – 2001. – № 2. – С. 6–10.
4. Ступин В.А., Силуянов С.В. Нарушение секреторной функции желудка при язвенной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1997. – № 4. – С. 23–28.
5. Витебский Я.Д. Основы клапанной гастроэнтерологии: монография. – Челябинск, 1991. – 303 с.
6. Прийма О.Б., Кульчинска Г.Л. Неспецифична резистентність організму хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки // Лікар. справа. – 1997. – № 1. – С. 80–81.
7. Клініко-лабораторна оцінка функціонального стану секреторних залоз шлунка: Методичні рекомендації / А.І.Руденко та ін. – Київ, 2004. – 24 с.
8. Количественный метод определения гастромукопротеидов: Инф. письмо / И.И. Шелекетина, Н.П. Кожухарь, А.И. Руденко и др. – К., 1983. – Вып. 63. – 3 с.
9. Методика определения пепсина в желудочном соке: Инф. письмо / И.И. Шелекетина, Н.П. Кожухарь, И.И. Руденко и др. – К., 1983. – Вып. 53. – 3 с.
10. Современные методы исследования внешнесекреторной функции печени и функционального состояния желчного пузыря и желчевыводящих путей: Метод. рекомендации / Разраб.: ДНИИГ; Сост.: Ю.И. Рафес, Н.В. Чебыкина, И.И. Шелекетина и др. – Днепропетровск, 1979. – 30 с.
11. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – 194 с.
12. Рабинович П.Д., Вайстух С.И. Определение степени активности язвенной болезни гастродуоденальной системы по выделению дезоксигеназы фукозы с целью мочой: (Методические указания). – Чита, 1973. – 25 с.
13. Петри А., Сзбин К. Наглядная статистика в медицине. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 143 с.

### Summary

#### VARIANTS OF INTERACTION BETWEEN AGGRESSIVE AND DEFENSIVE FACTORS IN PATIENTS WITH ACID-RELATED DISEASES

Mosiychuk L.N.

In the article there were revealed the function of a stomach in patients with the duodenal ulcer (DU) and gastroesophageal reflux diseases (GERD) as well as in case of their combination. There were determined the most characteral variants of interaction between aggressive and defensive factors of gastric mucosa. In most of patients with DU there was the decrease of defensive factors and the increase of aggressive factors. In patients with GERD more characteristic was compensatory increase of content of the gastromucoprotein and the fucosa in case of action of aggressive factors. The received data are necessary for taking into consideration for therapeutic strategy of acid-related diseases.

*Institute Gastroenterology of Ukrainian AMS, Dnepropetrovsk.*

*Матеріал надійшов до редакції 26.01.06,*

© Чорнобай А.В., Кайдашев І.П.

УДК 616-006:615.277.3:616-097 - 618.146-006.6-085

## СТАН АПОПТОЗУ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ ПРЯМОЇ КИШКИ, ШИЙКИ МАТКИ ТА ЯЄЧНИКІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОБСЯГУ ОТРИМАНОГО ЛІКУВАННЯ

**Чорнобай А.В., Кайдашев І.П.**

*Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава*

*Изучено состояние апоптоза лимфоцитов крови больных РПК, РШМ и РЯ по методике аннексина V – пропидиум йодид с помощью проточной лазерной цитофлуорометрии, а также зависимость уровня апоптотических процессов от примененного лечения. Установлено, что у пациентов со злокачественными новообразованиями, локализаций которые изучались изначально высокий уровень апоптоза лимфоцитов, который в 6 или 12 раз превышает такой у здоровых людей. При использовании химиотерапевтических методов лечения достоверно определяется уменьшение уровня апоптоза лимфоцитов во всех фазах, что особенно проявляется при использовании ЭПХТ.*

**Ключевые слова:** апоптоз лимфоцитов, рак прямой кишки, рак шейки матки, рак яичников.

### Вступ

Апоптоз (програмована клітинна смерть) забезпечує елімінацію з організму застарілих та змінених клітин і спостерігається в ембріогенезі, для підтримки нормального гомеостазу в організмі, при регенерації, запаленні й злоякісному рості. Апоптоз лімфоцитів, викликаний дисфункцією мітохондрій, є одним з факторів вікового зниження активності імунітету або імуностаріння [2,3]. На важливу роль при процесі апоптоза внутрішньотканинних і міжтканинних взаємодій вказує й той факт, що апоптичні тільця які утворюються при апоптозі піддаються фагоцитозу не тільки й не обов'язково спеціалізованими макрофагами, але й сусідніми з ними клітинами епітеліального або сполучнотканинного походження [2,3]. Причиною розвитку апоптоза може бути прямий вплив на геном клітини (віруси) або непрямий вплив через нейромедіатори, медіатори запалення, ішемію й т.д. Така поліетіологічність апоптозу зв'язує його з багатьма патологічними станами, такими як травма, ішемія, інфекції. У неушкодженій клітині процес апоптоза перебуває під постійним генетичним контролем. Це пов'язане з тим, що програмована клітинна загибель є необхідним процесом клітинної заміни в ембріогенезі, а в дорослої особини - механізмом природної елімінації клітин. На генетичному рівні зміни, що супроводжують апоптоз, прояв-

ляються експресією особливих генів і трансляцією відповідних білків. Відомо, принаймні, кілька генів, відповідальних за розвиток апоптоза. Серед них є як індуктори - Fas/Apo-1 (CD95), p53, так і інгібітори апоптоза - bcl-2, bcl-x, bax [3,4,5,6]. Активізація виконавців апоптоза являє собою результат розгалуженого ланцюга біохімічних реакцій, зміст яких в остаточному підсумку полягає у фрагментації ДНК і клітинній смерті. Кількість розривів у ДНК, необхідна для ініціації незворотної клітинної смерті є невеликою. Вважається, що 40 двохранцюгових розривів ДНК на клітину, тобто приблизно один розрив на хромосому, є летальним [2,3].

Особливе місце в дослідженнях взаємодії пухлина-організм займає здатність пухлин не тільки виходити із-під імунологічного контролю організму, але й активно пригнічувати захисну імунну реакцію, тим самим забезпечуючи собі імунологічну привілейованість. Імунологічна привілейованість пухлин утворюється, зокрема, завдяки здатності пухлинних клітин викликати апоптичну загибель лімфоцитів [4,5,6]. Розробка терапевтичного впливу на апоптоз у даний момент перебуває на початковому етапі, але уже зараз з'являються можливості впливу на різні етапи механізму розвитку апоптоза.

Мета роботи – вивчити рівень апоптозу лімфоцитів крові хворих на злоякісні новоутворення прямої киш-

ки, шийки матки та яєчників в залежності від обсягу отриманого лікування.

### Матеріали і методи

В дослідження було включено 81 пацієнта, які отримували лікування в Полтавському обласному клінічному онкодиспансері з приводу раку прямої кишки (РПК) – 27 хворих (12 жінок та 15 чоловіків) віком від 47 до 65 р., раку шийки матки (РШМ) – 25 (віком від 29 до 64 р.), та раку яєчників (РЯ) – 29 хворих (віком від 48 до 61 р.). Всі досліджувані хворі мали поширені стадії новоутворень (T2-4) і отримали комбіноване та комплексне лікування. Стадії поширення процесу (за критерієм T) представлені в таблиці 1.

Таблиця 1  
Стадії поширення пухлинного процесу

Локалізація	Стадії поширення хвороби (за критерієм T)		
	T2	T3	T4
Рак прямої кишки	3	15	9
Рак шийки матки	15	12	-
Рак яєчників	7	22	-

Хворі на РПК, як перший етап лікування, отримали неoad'ювантне лікування внутрішньовенну поліхіміо-терапію (в/в ПХТ) – 7 пацієнтів та ендолімфатичну (ЕПХТ) – 7 пацієнтів, а також променеву терапію (ПТ), яка виконувалась у режимах дрібнофракційного опромінювання (2 Гр) – 6 хворих (СОД 20 - 25 Гр) та великими фракціями (5 – 7 Гр) – 7 хворих (СОД 38 - 42 Гр). Через 3 - 21 день після закінчення лікування, в залежності від лікувальної програми, всім пацієнтам виконані хірургічні втручання. Хворі на РШМ були розподілені на дві групи. Одна група хворих (14 пацієнток) на першому етапі лікування отримали курси в/в ПХТ (7) та ЕПХТ (7). Інша група (11 пацієнток) отримували тільки поєднану променеву терапію: внутрішньопорожнинно (СОД 50 Гр) та дистанційно (СОД 40 - 45 Гр). В свою чергу хворі на рак яєчника теж були розділені на дві групи: 14 хворих, які отримали ЕПХТ та 15 хворих, що отримали в/в ПХТ. Незалежно від методики введення цитостатиків (внутрішньовенно чи ендолімфатично) всім хворим використана ідентична схема поліхіміотерапії - МРФ (метотрексат, цисплатин, 5-фторурацил) у стандартних дозах [9]. Розподіл досліджуваних пацієнтів в залежності від методики лікування репрезентований у таблиці 2.

Таблиця 2.  
Розподіл хворих в залежності від застосованих методик лікування.

Отримане лікування	Локалізація		
	РПК	РШМ	РЯ
ЕПХТ + хірург	7		
В/В ПХТ+хірург	7		
В/В ПХТ		7	15
ЕПХТ		7	14
Опромінення інтенсивне (5-6 Гр) + хірург	7		
Опромінення дрібнофракційне (2 Гр) + хірург	6		
Поєднана променева терапія (внутрішньопорожнинна та дистанційна)		11	

Для дослідження процесів апоптозу у пацієнтів і донорів проводили забір крові в об'ємі 3 мл з обов'язковим додаванням 0,01мл гепарину, після встановлення діагнозу (верифікації процесу) до початку та після лікувальних заходів, що проводились у

випадку поліхіміо- та променевої терапії дої початку та після закінчення. А при застосуванні поєднаної променевої терапії – після закінчення внутрішньопорожнинного курсу опромінення. Дослідження проводились за наявності дозволу Комісії з етичних питань УМСА та інформованої згоди пацієнтів.

Для порівняння рівня апоптозу лімфоцитів хворих визначали рівень апоптозу лімфоцитів крові здорових донорів. Група донорів складалась з 11 осіб обох статей (6 жінок та 5 чоловіків) віком 23 – 54 роки. На момент забору крові досліджувані були обов'язково нащесерце.

Для визначення процесів апоптозу лімфоцитів використовували методики, які основані на проточній лазерній цитометрії (ПЛЦ). Переваги використаного нами методу пов'язані з можливістю дослідження метаболізму окремо взятої клітини, а також з відносною простотою, швидкістю та точністю методу методу ПЛЦ [7,8]. Розвиток апоптозу визначали за допомогою аннексину V (AnV) який зв'язується з фосфатидилсеріном, що з'являється на поверхні клітин залучених в апоптоз, а також за допомогою флюорисцентного барвника пропідіуму йодиду (PI) [10,11]. Для дослідження експресії AnV зв'язаного з фосфатидилсеріном, що з'являється на поверхні клітин залучених в апоптоз, суспензію лімфоцитів периферичної крові попередньо відмивали 0,5 мл Hepes буфера (10mM Hepes/ NaOH, pH 7,4, 150mM NaCl, 5mM KCl, 1,8mM CaCl<sub>2</sub>, 1mM MgCl<sub>2</sub>) шляхом центрифугування при 1,5 тис об/хвилину протягом 5 хвилин. До ресуспендованих клітин (10<sup>6</sup>) додавали 5мкл AnV-FITC („Caltag”, США) та інкубували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Для аналізу на цитофлюориметрі до пробі додавали 0,5 мл HEPES буфера. Для визначення процесів апоптозу використовували PI, до суспензії лімфоцитів за 10 хвилин до кінця інкубації з AnV додавали 10 мкл PI. Рівень апоптозу лейкоцитів (лімфоцитів) визначали, аналізуючи пробі на проточному цитофлюориметрі EPIX LX-MCL (Beckman Coulter, США) використовуючи програму System II™ Software. Для збудження флуорисценції використовували аргонний лазер з довжиною хвилі 488 нм. Додатково до флюорисцентних параметрів проводили реєстрацію прямого та бокового світлорозсіювання клітин, що дозволяло виключати з аналізу конгломерати клітин та їх уламки. Підрахунок клітин проводили протягом 300 сек, при цьому кількість проаналізованих клітин в пробі складала від 15 до 20 тис. В залежності від фаз процесу апоптозу лімфоцитів, AnV, що зв'язувався з клітиною вказував на початок апоптозу, а наявність зв'язаного AnV+PI - визначала розвинутий апоптичний процес. Кількість клітин, що вступили у ту чи іншу фазу апоптоза визначали у відсотках. Результати оброблені статистично (STATISTICA).

### Результати та обговорення

Результати отримані при вивченні апоптозу у пацієнтів з новоутвореннями прямої кишки, шийки матки та яєчників, в залежності від методів терапевтичного впливу на пухлинний осередок, представлені в таблицях 3- 5.

Аналізуючи рівень апоптозу лімфоцитів хворих на РПК (табл. 1) до лікувальних заходів та після і порівнюючи його з показниками виявленими у донорів визначається підвищення початкового рівня апоптозу

(AnV<sup>+</sup>) у 6,7 раза, а рівень кінцевої фази апоптозу (An V+PI<sup>+</sup>) – у 9 раз. При дослідженні рівня апоптозу лімфоцитів в залежності від лікувальних заходів виявлено зменшення відсотку апоптозу лімфоцитів у всіх пацієнтів, що досліджувались. Найбільше зниження відсотку клітин, що мали апоптичні ознаки визначено при використанні ЕПХТ та в/в ПХТ як початкової фази (20,75±4,35 проти 9,22±2,12,  $p<0,05$ ), так і кінцевої фази (0,53±0,15 проти 0,02±0,01,  $p<0,05$ ). Значно менше рівень апоптозу знижався під час променевої терапії: початковий (AnV<sup>+</sup>) – (20,75±4,35 проти 16,67±2,15,  $p>0,05$ ), статистична різниця не доведена. Кінцевий (An V+PI<sup>+</sup>) рівень апоптозу (при застосуванні великофракційного опромінення) зменшувався не так відчутно – (0,53±0,15 проти 0,33±0,15,  $p>0,05$ ). а при застосуванні дрібнофракційного режиму опромінення рівень апоптозу навіть збільшувався (0,53±0,15 проти 1,29±0,25,  $p<0,05$ ).

Таблиця 3  
Рівень апоптозу лімфоцитів хворих на рак прямої кишки в залежності від методів лікування ( $M \pm \sigma$ )

Період Визначення	Рівень апоптозу лімфоцитів (%)	
	Експресія апоптозу	
	An V <sup>+</sup> (n=7)	An V+PI <sup>+</sup> (n=7)
До лікування	20,75±4,35	0,53±0,15
Після лікування: Неоад'ювантна ЕПХТ	9,22±2,12 *	0,02±0,01 *
Неоад'ювантна ПХТ в/в	9,85±3,65 *	0,06±0,02 *
Променева терапія, великими фракціями (5-7 Гр)	12,03±2,25 *	0,33±0,15
Променева терапія, дрібнофракційний курс (2 Гр)	16,67±2,15	1,29±0,35 *
Донори	3,04±0,08	0,09±0,03

**Примітка.** Тут та в табл. 4 та 5 -  $p<0,05$  – порівняння показників апоптозу до та після лікування. (\*  $p<0,05$ )

Вивчаючи рівень апоптозу лімфоцитів у хворих на РЯ (табл. 4) теж можна відзначити високий рівень цього показника до лікування в порівнянні з донорами (вищий у 7,8 - 14,3 рази).

Таблиця 4  
Рівень експресії апоптозу лімфоцитів хворих на рак яєчників залежності від методів лікування ( $M \pm \sigma$ )

Період Визначення	Рівень апоптозу лімфоцитів (%)	
	Експресія апоптозу	
	An V (n=7)	An V+PI (n=7)
До лікування	25,20±3,55	1,23±0,25
Після лікування: ЕПХТ	4,81±1,12 *	0,23±0,07 *
ПХТ в/в	5,78±1,02 *	0,78±0,15 *
Донори	3,04±0,08	0,09±0,03

При застосуванні таких лікувальних заходів, як ЕПХТ та в/в ПХТ, відзначається значне зменшення (у 4,7 рази) рівня початкового (AnV<sup>+</sup>) апоптозу лімфоцитів та у 5,6 рази кінцевого (An V+PI<sup>+</sup>). Зменшення останнього при застосуванні ЕПХТ (0,23±0,07), в порівнянні з цим же показником при в/в ПХТ (0,78±0,15) більш відчутне, статистична різниця ( $p<0,05$ ) доведена.

Розглядаючи стан апоптозу лімфоцитів у хворих на РШМ (табл. 5) так як і при інших локалізаціях злоякісних новоутворень, що вивчалися відзначався високий рівень і початкового (AnV<sup>+</sup>) і кінцевого (An V+PI<sup>+</sup>) апоптозу (вищий від донорського відповідно у 6,8 та 12 разів). Зміни апоптотичних процесів викли-

кані лікувальним впливом були наступні: відмічалось чітке, статистично доведене зменшення апоптозу лімфоцитів при застосуванні ЕПХТ та в/в ПХТ: до лікування початковий рівень (AnV) 20,67±3,56, після лікування 7,65±0,85,  $p<0,05$ , а також (AnV+PI<sup>+</sup>) - до 1,82±0,14, після - 0,09±0,03,  $p<0,05$ ). При використанні поєднаної променевої терапії навпаки рівень апоптозу лімфоцитів значно підвищувався (AnV до 33,32±4,14, а AnV+PI<sup>+</sup> до 2,47±0,58,  $p<0,05$ ).

Таблиця 5  
Рівень апоптозу лімфоцитів хворих на рак шийки матки в залежності від методів лікування ( $M \pm \sigma$ )

Період Визначення	Рівень апоптозу лімфоцитів (%)	
	Експресія апоптозу	
	An V (n=7)	An V+PI (n=7)
До лікування	20,67±3,56	1,29±0,17
Після лікування: ЕПХТ	7,65±0,85 *	0,06±0,02 *
ПХТ в/в	9,44±1,49 *	0,07±0,01 *
Поєднана Променева терапія	33,32±4,14 *	2,47±0,58 *
Донори	3,04±0,08	0,09±0,03

За даними [1], просліджується залежність частоти апоптозу від режиму фракціонування, де показано, що відсоток клітин, що вступили у апоптоз вище при дрібному фракціонуванні (1-2 Гр), ніж при середніх та високих дозах (5-12 Гр). Цей факт підтверджується і нашими дослідженнями: у хворих на РПК, які отримували дрібнофракційне опромінювання рівень апоптозу лімфоцитів складав – (16,67±2,15)%, а при опроміненні великими фракціями – (12,03±2,25)%. Збільшення експресії апоптозу після променевої терапії можна пояснити так званою реакцією найближчих ефектів опромінення [1], якою є тимчасова затримка клітинного поділу (радіаційна затримка мітозів). Радіаційна затримка мітозів стосується тільки першого поділу клітин після опромінення і відрізняється від повного пригнічення мітозу, внаслідок впливу великих доз опромінення, коли клітина повністю втрачає здатність до поділу, відновлення поділу через 48 – 72 години. Найвищий рівень апоптозу лімфоцитів (33,32±4,14)% у хворих на рак шийки матки можна пояснити тим ще й тим фактом, що визначення експресії апоптозу виконувалось в момент, коли хворі отримували внутрішньопорожнинне контактне опромінення великими фракціями (5 Гр) одночасно з дрібнофракційною (2 Гр) великопольною дистанційною гама-терапією.

## Висновки

1. У хворих на РПК, РШМ, РЯ відмічається високий рівень (як початкова експресія (AnV<sup>+</sup>) так і кінцева (AnV - PI<sup>+</sup>)) апоптозу лімфоцитів, який перевищує показники здорових людей у 6 – 12 разів.

2. При застосуванні хіміотерапевтичного впливу на пухлинний осередок (незалежно від локалізації пухлини) відбувається зменшення рівня апоптозу лімфоцитів, особливо при застосуванні методики ЕПХТ.

3. Ендолімфатичне уведення цитостатиків при вираженій протипухлинній дії значно менше, ніж інші терапевтичні заходи (внутрішньовенна хіміотерапія та опромінення) викликає пошкодження здорових тканин організму, зокрема циркулюючих лімфоцитів.

## Література

- Акимов А.А., Иванов С.Д., Хансон К.П. Апоптоз и лучевая терапия злокачественных новообразований. Вопросы онкологии. – 2003. – №3. – С.261 – 267.

2. Арулин Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения // Клиническая медицина. – 2002. – №2. – С.5-10.
3. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Архив патологии. – Т.63, №1. – С.51-60.
4. Григорьева Т.Ю., Никонова М.Ф., Ярилин А.А. Различная чувствительность к индукции апоптоза Т-лимфоцитов субклассов CD+4 и CD+8 // Иммунология. – 2002. – №4. – С.200 – 205.
5. Никонова М.Ф., Литвина М.М., Варфоломеева М.И. Апоптоз и пролиферация как альтернативные формы ответа Т-лимфоцитов на стимуляцию // Иммунология. – 1999. – №2. – С.20-23.
6. Лукьянова Н.Ю., Кулик Г.И., Чехун В.Ф. Роль генов p53 и bcl-2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей // Вопросы онкологии. – 2000. – Т.46, №2. – С.121-128.
7. Проточная лазерная цитометрия в оценке иммунной системы человека / Б.В.Пинегин, А.А.Ярилин, Д.В.Мазуров и др. // Журн. Микробиология. – 2002. – №6. – С.105-106.
8. Регуляція активності мембран та процесів апоптозу лімфоїдних клітин тканинними пептидами / Боброва Н.О., Весніна Л.Е., Кайдашев І.П., та ін; під редакцією Кайдашева І.П. – Полтава: Полімет, 2004. – 214с.
9. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. / Под ред. Переводчиковой Н.И. – М: Практич. Мед. – 2005. – 693с.
10. Annexin V for flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on B cells undergoing apoptosis / G.Koopman, G.Kuijten // Blood. – 1994/ - Vol.84. – P. 1415.
11. A novel assay for apoptosis – flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptosis cells using fluorescein labelled Annexin V /
12. Vermes, C. Hannen // J. Immunol. Meth. – 1995. – Vol.184. – P. 39 – 51/

### Summary

#### **APOPTOSIS OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH MALIGNANCIES OF RECTI, UTERI CERVIX AND OVARIUM AND ITS DEPENDENCE ON THE TREATMENT**

**Chornobay A., Kaidashev I.**

**Key words :WBC apoptosis , rectal cancer , cervical cancer , ovarian cancer**

Apoptosis of peripheral blood lymphocytes was studied by flow cytometry with annexin V-propidium iodide test. Patients with malignancies had the apoptosis increased which was in 6-12 times higher than in healthy individuals. The treatment of patients decreased the level of lymphocyte apoptosis, especially, by the using of the endolymphatic chemotherapy.

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

Матеріал надійшов до редакції 21.12.05.

## ПРОБЛЕМИ СТОМАТОЛОГІЇ

© Аветіков Д.С.  
УДК: 616-089.844

### ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ПОРУШЕННЯМ КРОВООБІГУ В АНГІОСОМНИХ АУТОТРАНСПЛАНТАТАХ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПЛАСТИЧНИХ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАЦІЙ НА ГОЛОВІ ТА ШІЇ

**Аветіков Д.С.**

*Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава*

Одним из наиболее частых осложнений пластических и реконструктивных операций и основной причиной их неудовлетворительных исходов являются нарушения кровообращения в пересаженных тканях. Они возникают при пересадке комплексов тканей с осевым характером кровоснабжения и особенно часто при их аутоотрансплантации с наложением микрососудистых анастомозов. В последнем случае частота осложнений такого рода достигает 18-22%. Наиболее часто (75% случаев) нарушения кровообращения имеют одни и те же механизмы развития и начинаются с механической компрессии вен, обеспечивающих отток от пересаженных тканей. Лечение таких нарушений требует устранения причин, их вызвавших и использование методов профилактики метаболических нарушений, развивающихся в тканях при их недостаточном питании.

**Ключовые слова:** ангиосомный аутоотрансплантат, ангиосома, обширный дефект.

#### Вступ

Гострі порушення кровообігу в пересаджених тканинах являються одним з найбільш частих ускладнень пластичних та реконструктивних операцій і основною причиною їх незадовільних результатів [2, 5, 9]. Повне або часткове припинення живлення ділянок тканин супроводжується їх гострою ішемією і за відсутності адекватного лікування призводить до некрозу [1, 4]. Порушення кровообігу центрального типа характеризуються блокадою живлячих ауто трансплантат судин, що може бути пов'язано з тромбозом накладених мікросудинних анастомозів, механічним здавленням живлячої ніжки або спазмом артеріальної магістралі [3, 6, 7].

Ускладнення даного типа виникають, перш за все, при аутоотрансплантації ангиосомних трансплантатів з накладенням мікросудинних анастомозів. У останньому випадку частота ускладнень такого роду досягає 18-22% [2, 8, 10].

Метою цього дослідження було вдосконалити методику лікування та профілактики ускладнень, пов'язаних з порушенням кровообігу у клаптях.

#### Матеріали і методи

Об'єктом дослідження були 56 пацієнтів, яким були проведені пластичні реконструктивні операції з використанням ангиосомних ауто трансплантатів. Проведено статистичний аналіз 97 історій хвороб па-

цієнтів, яким були виконані реконструктивні операції ангиосомними аутоотрансплантатами. Застосовувалися гістологічні і біохімічні методи дослідження. Геодинамічні показники визначалися за допомогою реоплатізографії.

#### Результати та їх обговорення

Гостре порушення венозного відтоку виявляється у вигляді набряку пересаджених тканин, ціанозу шкіри, різко прискореного симптому зникаючої плями, що швидко розвивається. Аналіз клінічного матеріалу дозволив встановити, що найчастіше (71,2 % спостережень) порушення кровообігу мають одні і ті ж механізми розвитку і починаються з механічної компресії вен, що забезпечують відтік від пересаджених тканин.

Характерними ознаками небезпечного рівня порушень венозного дренажу, особливо при пересаджуванні шкірно-м'язових аутоотрансплантатів, є розвиток набряку із зникненням шкірного малюнка, а також підвищена кровоточивість тканин клаптя. По його краях можна спостерігати виділення із раньової поверхні краплин темної венозної крові. При гострій непрхідності артерії клаптя тургор його тканин знижується, зникає або сповільнюється симптом плями.

Дана клінічна картина розвивається лише коли венозний відтік не порушений. Однак це буває порівняльно рідко. При цьому шкіра може зберегти ціанотичне забарвлення, набряклість тканин може зберігатися,



а симптом плями як і раніше визначається, хоч і порізному в різних відділах клаптя. При недостатньому досвіді хірурга це може стати причиною діагностичної помилки.

Профілактика артеріальної блокади досягається шляхом попередження гіперкоагуляції, забезпечення оптимальних гемодинамічних у ділянці анастомозів, запобігання здавленню або перекрученню судинної ніжки.

Можливості лікування порушень кровообігу визначаються термінами діагностики ускладнення, тобто тривалістю і тяжкістю ішемічного періоду. Чим більші терміни ішемії, тим менше шансів на благополучний результат.

Для усунення гострих порушень венозного відтоку часто буває досить зняти шви на відповідній ділянці рани або розітнути пов'язку. Якщо відносно прості процедури не допомагають, то необхідна ревізія судинного пучка з відновленням прохідності його елементів.

Порушення кровообігу периферичного типу характеризуються порушенням живлення ділянок пересаджених тканин, найбільш віддалених від місця входження судинної ніжки, у зв'язку з критичним зниженням в них величини перфузійного тиску при збережених припливі і відтоку крові через центральні судинні магістралі. Найчастіше це зустрічається при виході за межі басейну основного судинного пучка при взятті великого ауто трансплантата, дефектах хірургічної техніки, що спричинили за собою порушення судинних зв'язків між комплексами тканин, зашиванні рани з надмірним натягненням на лінії швів, надмірних термінах гіпоксії ауто трансплантатів.

Клінічні симптоми порушень кровообігу у периферичних ділянках залежать від прохідності живлячих судин. При їх нормальному функціонуванні критичний рівень периферичної циркуляції виявляється блідістю шкіри по краях клаптя, уповільненим симптомом плями. З посилюванням метаболічних розладів тканини темніють, розвивається їх некроз. Все це поєднується з відносно нормальним кровообігом в основній частині ангиосомного аутотрансплантату.

Лікування гострих порушень кровообігу в клаптях за периферичним типом полягає, з одного боку, в усуненні їх причин, з іншого боку, воно вимагає використання методів профілактики і лікування метаболічних порушень, що розвиваються в тканинах при їх недостатньому живленні.

### Література

1. Александров Н.М., Аржанцев П.З. Травмы челюстно-лицевой области. – М.: Медицина. - 1986. – С. 27-39.
2. Альтернативы применения свободных и несвободных васкуляризованных трансплантатов из крыла подвздошной кости. – К.П.Пшенистов, В.В.Данильян. // Проблемы микрохирургии: Тезисы Ш Всесоюзного симпозиума по микрохирургии. – Саратов. – 1989. – С.205-206.
3. Batchelor A.G. A simplified pedicle delay for axial pattern flaps // Brit. J. Plast. Surg. - 1987. - Vol. 40, № 5. - P. 540-541.
4. Finseth F., Adelberg M.G. Prevention of skin flap necrosis by a course of treatment with vasodilator drugs // Plast. reconstr Surg. - 1998. - Vol. 61, № 5. - P. 738-743.
5. Finseth F., Cutting C. An experimental neurovascular island skin flap for the study of the delay phenomenon // Plast. reconstr Surg. - 1998. - Vol. 61, № 3. - P. 412-420.
6. Ficher J., Wood M.B. Late necrosis of a latissimus dorsi free flap // Plast. reconstr. Surg. - 1984. - Vol. 74, № 2. - P. 274-278.
7. Krag C., Hesselfeldt-Nielsen J., Gothgen Late patency of clinical microvascular anastomoses to free composite tissue transplants // Scand. J. Plast. reconstr. Surg. - 2003. - Vol. 19, № 1. - P. 73-79.
8. Okada T. Revascularization of free full thickness skin grafts in rabbits: a scanning electron microscope study of microvascular casts // Brit. J. Plast. Surg. - 1986. - Vol. 39, № 2. - P. 183-189.
9. Pang C.Y., Forrest C.R., Neligan P.C., Lindsay W.K. Augmentation of blood flow in delayed random skin flaps in the pig: effect of length of delay period and angiogenesis // Plast. reconstr. Surg. - 2004. - Vol. 78, № 1. - P. 68-74.
10. Sumi X., Veda M., Kaneda T. et al Marginal vascular changes in pedicle skin flaps // Ann. Plast. Surg. - 1986. - Vol. 16 № 1. - P. 51-59.
11. Thalte R.L., Yelcar A.D., Chhaflani P., Thalte M.R. Successful detachment of cross-leg fasciocutaneous flaps on the tenth day: a report of 10 cases // Brit. J. Plast. Surg. - 1986. - Vol. 39, № 4. - P. 491-497.

### Summary

#### **TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF COMPLICATIONS CPLD WITH VIOLATION OF CIRCULATION OF BLOOD IN АНГИОСОМНЫХ АУТОТРАНСПЛАНТАТАХ DURING LEADTHROUGH OF PLASTIC RECONSTRUCTION OPERATIONS ON HEAD AND NECK**

**Avetikov D.S.**

**Key words:** *arteriesed autotransplantats, angiosome, vast defect.*

One of the most frequent complications of plastic and reconstruction operations and the principal reason of their unsatisfactory ends is violations of circulation of blood in the displanted fabrics. They arise up at transplantation of complexes of fabrics with axial character of especially often at their autotransplantation with imposition of microvascular inosculation. In last case frequency of complications such achieves 18-22%.

Most often (75% cases) violations of circulation of blood have the same mechanisms of development and is begun with the mechanical compression of veins providing the outflow from the displanted fabrics. Treatment of such violations requires the removals of reasons, them causing and the use of methods of prophylaxis of metabolic violations developing in fabrics at their insufficient feed.

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

*Матеріал надійшов до редакції 24.01.06.*

© Новіков В. М.

УДК 616.724-002 : 616.314.26

## ОКЛЮЗІЙНА КОРЕКЦІЯ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СУГЛОБІВ\*

Новіков В.М.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

В статті «Окклюзионная коррекция при воспалительных заболеваниях ВНЧС» предлагается план ортопедического лечения и принцип подбора окклюзионных шин при воспалительных неспецифических заболеваниях. Состояние пациентов оценивается при помощи магнито-резонансной томографии и электромиографии в прямой связи с функциональной окклюзией. Выбор шины должен проводиться только после комплексного исследования состояния ВНЧС с учетом суставных, мышечных и окклюзионных факторов.

**Ключові слова:** височно-нижнечелюстной сустав, окклюзионные шины, ортопедическое лечение.

Скрово-нижньощелепні суглоби (СНЩС), нижня щелепа, жувальні м'язи, зубні ряди є складовою частиною щелепно-лицевої ділянки, яка забезпечує первинну обробку їжі та членороздільне мовлення [1].

Коли жувальна система втрачає здатність адекватно адаптуватися до уражуючих факторів, можлива поява запальних станів, внаслідок цього виникає нефункціональне розташування елементів СНЩС. Більшість людей має зубні ряди з деякими елементами оклюзійної дисгармонії, тому відновлення співвідношення анатомічних структур суглоба за допомогою оклюзійної корекції завжди буде сприяти полегшенню хворобливого стану пацієнта [2].

### Матеріали та методи

За період з 1994 по 2004 рік під нашим спостереженням знаходилось близько 200 осіб з порушенням функцій СНЩС різного походження. За ортопедичною допомогою вони звернулись самостійно або були направлені на консультацію лікарями інших стоматологічних спеціальностей. За нашою рекомендацією кожен із пацієнтів був проконсультований співробітниками кафедри удосконалення лікарів-терапевтів УМСА та лікарями ревматологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні.

За попереднім діагнозом пацієнти були розподілені за такими нозологічними одиницями:

- артрити (запальні та незапальні; специфічні та неспецифічні; гострі та хронічні);
- артрози (деформуючі, склерозуючі);
- м'язово-суглобові дисфункції.

При обстеженні хворих майже у 25 % виявлені інтактні зубні ряди. Інші мали дефекти зубних рядів верхньої або нижньої щелепи, які розподілені за класифікацією Кеннеді наступним чином: дефекти I класу визначені у 35 % хворих, II класу – у 38 % хворих, III класу – в 24 %, IV класу – в 3 %. Стан зубних рядів суттєво впливав на план лікувальних заходів, який передбачав декілька етапів і мав деякі характерні ознаки [3]. На першому етапі до стоматологічних маніпуляцій слід віднести санацію порожнини рота: ліку-

вання зубів, пародонту, слизової оболонки порожнини рота. При інтактних зубних рядах здійснюють вибіркове прищиповування зубів для створення множинних плавних динамічних контактів при переході з одної оклюзії в іншу, при наявності протезів – їх корекцію, вивірення оклюзійних контактів, при гострому болю – фізіотерапію, при травмах – введення антибіотиків, після зняття гострого болю – самомасаж жувальних м'язів і міогімнастику (при зміщеннях нижньої щелепи).

На цьому ж етапі ми застосовували обов'язковий комплексний підхід до лікування. Хворого повинен був оглянути фахівець загальної практики (сімейний лікар, терапевт, ревматолог, невропатолог або інші). При діагностуванні супутньої патології лікування мусило бути сплановане у погодженні з лікарями відповідних спеціальностей. Це дозволило приблизно у 90 % випадків підтвердити попередній діагноз і звернути увагу на супутні соматичні захворювання саме на стоматологічному прийомі. Особливе значення на цьому етапі надається бесіді з хворим, якому треба пояснити роль дієти, виконання фізіотерапевтичних процедур, усунення шкідливих звичок, відновлення або перебудови прикусу, необхідність користування стоматологічними конструкціями і таке інше.

Для зняття болю іноді застосовували ненаркотичні анальгетики (ацетилсаліцилову кислоту, ібупрофен, анальгін, індометацин), для зняття страху, хвилювання, збудження, нормалізації сну – малі транквілізатори (седуксен, тазепам, еленіум, мепробамат, феназепам), для розслаблення м'язів – мідокалм. Саме на цьому етапі диференціювалися захворювання СНЩС, які потребують хірургічного або стоматоневрологічного лікування. Якщо після першого етапу наставало полегшення, то за показаннями приступали до 2-го етапу. В цей час проводилось протезування – виготовлення лікувальних апаратів для постійного користування. Хворим рекомендуються також капи і лікувальні пластинки для поновлення оклюзійної висоти або зняття бруксизму. При відсутності зубів виготовлялись тимчасові лікувально-діагностичні протези. Після накладання ортопедичних апаратів проводився курс фізіотерапії, міогімнастики та міомасажу.

\* Стаття є фрагментом міжкафедральної теми «Оптимізація профілактики та лікування стоматологічних захворювань ортопедичними методами» (№ держреєстрації 0102U001303).

### Результати дослідження та їх обговорення

Оклюдційні шини при гострих запальних захворюваннях СНЩС застосовуються для зняття болю до з'ясування причини захворювання й призначення етіологічного лікування, для диференційної діагностики порушень, пов'язаних з патологією оклюзії й патологічних проявів іншої етіології, як допоміжний засіб для розслаблення жувальних м'язів при аномаліях прикусу, що супроводжуються болем, у жувальних м'язах, де ортодонтичним шляхом неможливо відновити ортогнатический прикус і нормалізувати функцію жувальних м'язів. Ортопедичні конструкції ми рекомендували застосовувати на ніч протягом тривалого часу до зняття болю з обов'язковим застосуванням працездатної пов'язки.

Як ілюстрацію, наводимо фрагмент дослідження хворої з діагнозом: гострий неспецифічний артрит правого СНЩС. Хвора Г-ва, 29 років, звернулась зі скаргами на гострий біль у правому СНЩС, що посилювався під час рухів нижньої щелепи. При об'єктивному дослідженні встановлено: зубні ряди верхньої та нижньої щелепи інтактні, прикус ортогнатичний. З параклінічних методів дослідження використана оклюзографія, яка не виявила порушень функціональної оклюзії. Магніто-резонансна томографія СНЩС в положенні відкритого і закритого рота була проведена за стандартною методикою [4]. На наведених МРТ-грамах стрілкою відмічені осередки запального процесу.

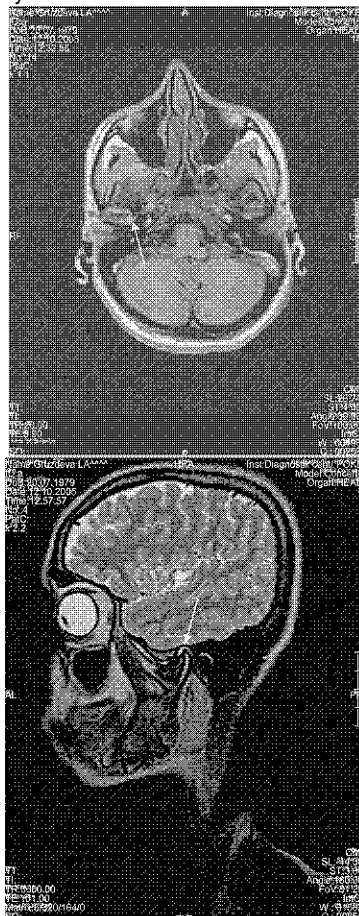


Рис.1,2. МРТ правого СНЩС хворої Г-вої аксіальна(1) та бічна(2) укладка.

Електроміографічні дослідження проводились за методикою, запропонованою на кафедрі ортопедичної стоматології УМСА [5]. Ми наводимо лише якісну характеристику при виконанні функціональних проб вольового стиснення щелеп і довільного жування, характеризуються наступними закономірностями: - вольове стиснення відрізняється миттєвим включенням багатьох рухомих одиниць, але й досить швидким поступовим зниженням амплітуди коливань біоструму. На тлі зниження амплітуди мають місце поодинокі спонтанні спалахи активності, що може бути свідомством координаційних порушень мязової діяльності (рис. 3).

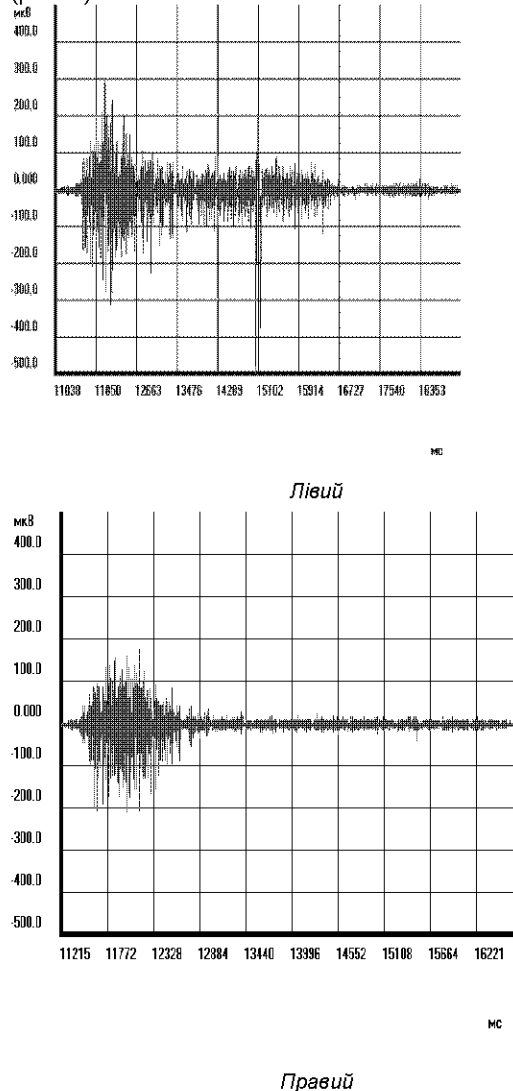
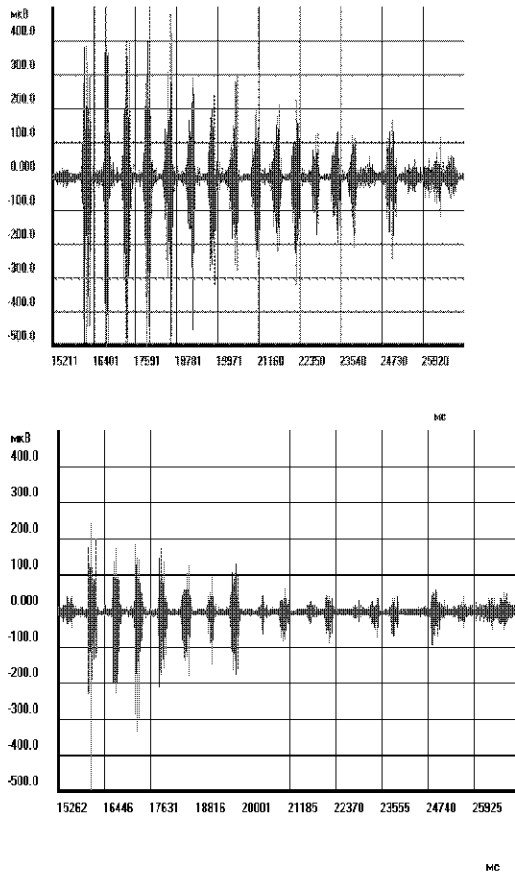


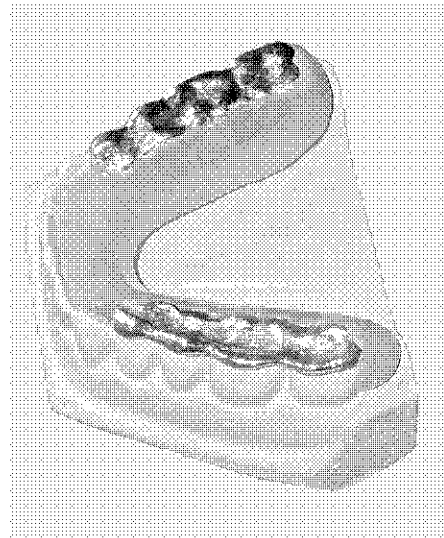
Рис. 3. Електроміограма лівого та правого жувальних м'язів при вольовому стисненні щелеп.

При довільному жуванні визначаються окремі спалахи високоамплітудної активності, більш притаманні «ушкодженій» стороні. Структура запису відрізняється лише чітким розчленуванням на періоди активності і гальмування (рис. 4).



**Рис. 4.** ЕМГ лівого та правого жувальних м'язів при виконанні довільного жування.

На підставі проведених досліджень хворій Г-вій підтверджений діагноз «гострий неспецифічний артрит правого СНЩС», у зв'язку з чим їй призначена і виконана конструкція оклюзійної шини, загальний вигляд якої представлений на рисунку 5.



**Рис. 5.** Загальний вигляд оклюзійної шини.

Спостереження в динаміці користування оклюзійною шиною дозволили відзначити стабільну тенденцію до нормалізації функції СНЩС. Про це свідчать і суб'єктивні відчуття хворої, у якої зникли суглобові болі, відновилися безболісні рухи нижньої щелепи. Однак, ми вважаємо, що пропонувати лише один спосіб ортопедичної корекції стану СНЩС при всіх формах суглобових розладів або захворювань неможливо. В кожній окремій клінічній ситуації слід обирати індивідуальні методи відновлення стану м'язово-суглобового апарату. У зв'язку з цим, ми пропонуємо методику підбору оклюзійних шин, які рекомендуємо застосовувати при неспецифічних запальних захворюваннях СНЩС.

*Таблиця 1.*

Нозологічна одиниця	Тип шини	Мета застосування	Конструктивні особливості
Артрити	Роз'єднуючі	Профілактика анкілозування суглобів, зняття перевантаження в суглобах	Роз'єднання в межах фізіологічного спокою, збереження можливості горизонтальних зміщень нижньої щелепи
	Центруючі (репозиційні)	Профілактика анкілозування суглобів, відновлення симетрії рухів суглобових голівок, зняття перевантаження м'якшук	Може мати похилі площини, накусувальні площадки, різну товщину зліва і справа

Таким чином, ортопедичне лікування захворювань СНЩС дає позитивні наслідки лише при урахуванні стану функціональної оклюзії.

### Література

1. В. А. Хватова. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава. – М., Медицина, 1982. – С. 94-96.
2. F. Lobbezoo, DDS, PhD, M. Drangsholt, DDS, MPH et al. Topical Review: New Insights into the Pathology and Diagnosis of Disorders of the TMJ. – Journal of Orofacial Pain, vol. 18, N 3, 2004. – P. 181-190.
3. З.В.А.Хватова. Функциональная окклюзия в норме и патологии. – М., 1993. – С. 107-146.
4. А. П. Дергилев, П. Г. Сысолятин, А. А. Ильин. Магнитно-резонансная томография височно-нижнечелюстного сустава. <http://cardioline.ru/show/?rid=172>
5. В. Н. Дворник, Г. Н. Баля, О. С. Згонник, Абу Сахион Ияд, И. В. Рубаненко. К вопросу о стандартизации комплексных электромиографических исследований в клинике ортопедической стоматологии. // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии. Сборник научных трудов. Вып. 6. – Харьков, 2003. – С. 207-209.

# Summary

## OCCLUSIAL CORRECTION DURING INFLAMMATORY DISEASERS OF TEMPORO-MANDIBULAR JOINT

Novikov V.N.

**Key words:** temporo-mandibular joint, occlusal bite-plates, prosthetic treatment.

In this article the plan of prosthetic treatment and the principle of the choosing of occlusal bite-plates during inflammatory non-specific diseases of temporo-mandibular joint is proposed. The state of patients is estimated by magnetic-resonance tomography and electric miography in the direct connection with functional occlusion. Splint construction choise is recommended to pass after complex research of TM with account of joint, muscles and occlusal factors.

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

*Матеріал надійшов до редакції 17.01.06.*

©Буря Л.В., Катрушов О.В.

УДК: 614.254 : 616.314 - 77

## ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ОСВІТЛЮВАНOSTІ В СТОМАТОЛОГІЧНИХ КАБІНЕТАХ ПРИ ВИКОРИСТАННІ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ

**Буря Л.В., Катрушов О.В.**

*Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава*

*Представлены результаты исследований освещенности кабинетов терапевтической стоматологии при работе с композиционными материалами. Установлено, что работа с фотополимеризатором создает дополнительную нагрузку на орган зрения. Обоснованы рекомендации работы с фотополимеризаторами в первой половине рабочего дня.*

**Ключевые слова:** гигиена, врач-стоматолог, освещенность, характер труда, композиционные материалы, фотополимеризатор.

### Вступ

За останні десятиріччя в усьому світі і в нашій країні зросла потреба населення в послугах реставраційної стоматології, внаслідок створення нових стоматологічних матеріалів (фотополімерів) та технологій, які дозволяють не тільки відновлювати функцію зуба, але й добиватися високої естетичності результатів лікування [8, 13, 15]. А це вже зовсім інший, більш високий рівень роботи фахівців терапевтичного профілю стоматологічної практики, який змінює умови і характер праці, пред'являє особливі вимоги до створення безпечних та сприятливих умов праці лікарів-стоматологів.

Фотополімерні матеріали дуже зручні в роботі, не потребують замішування, доставляються в пастоподібному вигляді, готовому для заповнення порожнин і формування контурів зуба, містять у наборі пасти декількох кольорних відтінків різної прозорості.

На відміну від звичайних стоматологічних матеріалів та пломб із амальгами, композиційні матеріали мають високі естетичні властивості, добре поліруються, поверхня таких пломб стає гладкою, блискучою, майже не відрізняється від емалі зуба [8, 9, 14, 15].

Полімеризація композиційних матеріалів відбувається за допомогою спеціальних полімеризаційних ламп (фотополімеризаторів), що дають дуже інтенсивний світловий потік (не менш 300 мВт/см<sup>2</sup>). Проведені дослідження [1, 3, 4, 10] показують, що всі компоненти випромінювання фотополімеризатора можуть досягати рівнів, небезпечних для зору персоналу. У спектрі випромінювання фотополімеризаторів міститься шкідливе для зору синє та ультрафіолетове випромінювання.

Також одним з найважливіших чинників виробничого середовища кабінетів терапевтичної стоматології є освітлення. В першу чергу це пов'язано з тим, що величина об'єктів, з якими працює лікар, коливається в значних межах і по мінімальним значенням може досягати 0,1 мм, що дозволяє віднести цей вид роботи до першого розряду (особливо точна зорова робота) [2, 11]. Також потрібно враховувати, що розмір головки найменшого бору складає всього 0,13 мм, а початкові ознаки каріозного процесу можуть бути малопомітні та малоконтрастні по відношенню до фону, майже зливаються на стадії крейдової плями з навколишньою тканиною зуба. Слизова оболонка порожнини рота являє собою темний фон з низьким коефіцієнтом відбиття. Операційне поле лікаря бачить в більшості випадків в зубне дзеркало, площа якого досить мала, і для розрізнення деталей патологічного процесу лікарю необхідно напружувати зір [5, 12].

Слід зазначити і той факт, що лікар працює не тільки з пацієнтом. Йому часто доводиться паралельно розглядати і інші об'єкти: інструменти, пломбувальні та лікувальні матеріали, а також заповнювати медичну документацію. Поверхні перелічених об'єктів освітлені значно слабше, тому перевід погляду на більш освітлені ділянки вимагає постійної переадаптації органу зору, що в свою чергу збільшує навантаження на нього.

Це підкреслює важливість збереження головних функцій зору в роботі лікаря-стоматолога. Адже успішне виконання стоматологічних маніпуляцій можливе лише при збереженні високої зорової та загальної працездатності лікаря протягом робочого дня [2, 6, 11, 12]. У зв'язку з цим, метою даної роботи було вивчен-

ня освітлюваності в стоматологічних кабінетах при використанні композиційних матеріалів.

### Матеріали і методи

Були проведені хронометражні спостереження за лікувально-діагностичними маніпуляціями під час роботи лікарів з сучасними стоматологічними матеріалами, які потребують застосування фотополімеризаційної лампи. Оцінку затрат робочого часу проводили методом миттєвих спостережень за кожним спеціалістом в різних стоматологічних поліклініках м. Полтави.

Для виконання даного етапу роботи нами була розроблена спеціальна хронокарта, яка вміщує 12 етапів роботи лікаря під час реставрації зубів фотополімерними матеріалами. В карті також враховувався середній час на кожну маніпуляцію під час роботи в першу та другу зміни.

Дослідження освітлюваності в стоматологічних кабінетах проводилось за допомогою розрахункових, геометричних та тригонометричних методик, а також за допомогою об'єктивного люксметра.

### Результати та їх обговорення

Хронометраж основних етапів лікувальної роботи лікаря при лікуванні карієсу фотополімерними матеріалами був проведений у терапевтичному відділенні обласної стоматологічної поліклініки та в приватних стоматологічних кабінетах м. Полтави.

Спостереження проводились у кабінетах, обладнаних сучасною стоматологічною технікою. Лікарями було поставлено 53 пломби з композитних матеріалів «Herculit» XRV (фірма KERR) і Valux (фірма 3M) відповідно до інструкції фірми-виробника, матеріали відносяться до класу гібридів і мають універсальні показання до застосування.

Після видалення зубного нальоту пастами, що не містять олій, слідував вибір кольору пломби, що підбирався на зволоженому зубі в безпосередній близькості від вікна і при виключеному локальному освітленні. Під час визначення кольору використовувалася спеціальна шкала забарвлень. У шкалі присутні колір емалі, дентину і спеціальні опакові забарвлення, що дозволяють знизити прозорість пломби і замаскувати колірні дефекти тканин зуба. Така колірна гама до-

зволяє відтворити колір шийки, тіла зуба та імітувати прозорість ріжучого краю. Перед препаруванням каріозної порожнини проводилося місцеве знеболювання зуба.

Наступними етапами хронометражу, відображеними в хронокарті є: антисептична обробка порожнини, встановлення матриці, протравлення емалі кислотою, нанесення адгезивної системи, встановлення пломби, шліфування та полірування.

Після протравлення емалі кислотою, наносилася адгезивна система, яка полімеризується під дією світлового імпульсу фотополімеризатора (засвіту). Потім лікар накладав пломбувальний матеріал, дотримуючись пошарової техніки моделювання. Заключним етапом пломбування була обробка пломби, тобто її шліфування і полірування. Після полірування поверхня фотополімерів набуває блиску сухої емалі.

Дані проведених хронометражних спостережень під час лікування карієсу зубів фотополімерами приведені в табл. 1, з якої видно, що найбільш складними і тому об'ємнішими за часом були наступні маніпуляції: препарування – 24,2%; пломбування каріозної порожнини – 17,9%; полірування – 17,6% і шліфування пломби – 12,8%, що займали близько 71% від загального часу лікування і тому вимагали найбільшого зорового навантаження лікаря.

На етапах лікування, що вимагають застосування фотополімеризатора (нанесення адгезивної системи, пломбування каріозної порожнини, полірування пломби) зорова напруга лікарів підсилюється за рахунок впливу на сітківку ока компонента випромінювання фотополімеризатора. При цьому нами встановлено, що на ці лікувальні маніпуляції припадає близько 40% часу.

Порівняльні хронометражні спостереження на всіх етапах роботи лікаря-стоматолога проводилися в першій та другій половині робочого дня. Отримані результати спостережень переконливо показали, що в другій половині дня час, який витрачався на всі маніпуляції, збільшувався приблизно на 30%, що можна пояснити зміною світлооптичних характеристик робочого дня і функціональним станом організму в добовому біоритмі.

Таблиця 1  
Тривалість та питома вага окремих видів роботи терапевта-стоматолога при застосуванні фотополімерів

Назва виду діяльності	Кількість спостережень	Загальний час на кожну маніпуляцію (секунди)	Процент від загального часу на кожну маніпуляцію	Середній час на кожну маніпуляцію (сек.)	
				1 зміна М ± m	2 зміна М ± m
Етапи хронометражу					
Огляд	41	1888	3,17	45,8 ± 3,1	57,8 ± 2,9 *
Вибір кольору	44	2042	3,43	46,4 ± 4,8	59,6 ± 3,7 *
Анестезія	30	1368	2,30	45,6 ± 3,4	58,8 ± 4,3 *
Препарування	37	14397	24,21	389,1 ± 33,6	432,2 ± 36,1
Антисептична обробка	35	2338	3,93	66,8 ± 4,2	82,5 ± 5,2 *
Накладення ізолюючої прокладки	31	2114	3,55	68,2 ± 4,4	88,3 ± 4,6 * *
Встановлення матриці	30	1614	2,71	53,8 ± 3,2	74,3 ± 3,1 * *
Протравлення	35	2597	4,37	74,2 ± 1,2	92,4 ± 6,8 *
Нанесення адгезивної системи	43	2442	4,11	56,8 ± 2,8	63,5 ± 3,1
Пломбування	35	10622	17,86	303,5 ± 24,4	389,4 ± 46,4
Шліфування	37	7600	12,78	205,4 ± 21,4	283,2 ± 34,2
Полірування	43	10458	17,58	243,2 ± 21,8	312,6 ± 38,6

Примітка - порівняння проведені між першою та другою змінами \* - різниця між значеннями показників вірогідна ( $p \leq 0,05$ ) \* \* - різниця між значеннями показників вірогідна ( $p \leq 0,01$ ).

Вивчення освітлюваності проводилось в 18 кабінетах терапевтичної стоматології державних стоматологічних поліклінік та 7 кабінетах приватної стоматологічної практики.

Результати досліджень природного освітлення показали, що світовий коефіцієнт у чотирьох з 25 обстежених кабінетів не відповідав гігієнічним нормативам [7], і дорівнював 1:6 – 1:6,5. Це спостерігалось в кабінетах приватної стоматологічної практики, які розташовані в пристосованих приміщеннях. Також встановлено, що освітлення робочих столів лікаря для записів змінюється в залежності від пори року, погоди, часу доби, проте мінімальні значення відповідають нормативним санітарним вимогам для роботи з об'єктами > 2,5 мм.

При аналізі отриманих даних рівня освітленості століків для інструментів та медикаментів, можна стверджувати, що рівень у всіх обстежених кабінетах відповідав гігієнічним нормативам.

В результаті дослідження місцевого (локального) освітлення в кабінетах терапевтичної стоматології встановлено, що в усіх випадках цифри (на рівні ротової порожнини пацієнта) коливались в межах від  $5000 \pm 55$  до  $9000 \pm 100$  лк. Це в достатній мірі забезпечує рівень освітлення робочого поля.

При дослідженні локального освітлення робочого поля лікаря-стоматолога (порожнини рота пацієнта) в порівнянні з загальним (фоновим) освітленням в кабінеті нами знайдена невідповідність його четвертому принципу раціонального освітлення (табл. 2).

Таблиця 2  
Співвідношення рівнів освітлення між столиком для інструментів та медикаментів (фоновим) та робочим полем (локальним) в кабінетах терапевтичної стоматології

Кабінети терапевтичної стоматології	Зима (січень – лютий)				Літо (липень – серпень)			
	Сонячна погода		Хмарна погода		Сонячна погода		Хмарна погода	
	10 год.	17 год.	10 год.	17 год.	10 год.	17 год.	10 год.	17 год.
Обласна стоматологічна поліклініка	1 : 17,5	1 : 17,5	1 : 18,0	1 : 17,0	1 : 17,7	1 : 16,6	1 : 16,2	1 : 15,0
4-та міська стоматологічна поліклініка	1 : 15,0	1 : 15,5	1 : 16,2	1 : 15,0	1 : 14,2	1 : 13,3	1 : 14,0	1 : 14,0
Відділкова (залізнична) лікарня	1 : 16,5	1 : 15,0	1 : 17,3	1 : 16,6	1 : 13,7	1 : 15,0	1 : 15,7	1 : 15,0
Приватні стоматологічні кабінети	1 : 12,5	1 : 12,7	1 : 13,6	1 : 13,0	1 : 12,8	1 : 13,0	1 : 13,3	1 : 12,5

Згідно гігієнічних вимог це співвідношення повинно бути не більше ніж 1:10. Проведені нами дослідження показали, що величина освітлення інструментального столика по відношенню до освітлення робочого поля була в межах 1:13 – 1:18. А співвідношення в порівнянні з іншими поверхнями (робочий стіл для записів, раковина умивальника) становило величину 1:20 та більше. Така різниця освітлення викликає втомливу для зору лікаря світлову переадаптацію при переводі погляду з більш освітлених поверхонь на менш освітлені та навпаки і призводить до подовження часу роботи з пацієнтом, знижує якість та результативність роботи, а також сприяє прискоренню розвитку втоми та перевтоми органа зору лікаря.

Лікарі-стоматологи приватних стоматологічних кабінетів в більшості випадків працюють з асистентами, тому це дозволяє їм значно зменшити кількість переміщень зору з робочого поля (ротова порожнина пацієнта) на інструментальний столик та навпаки. Це, в свою чергу, зменшує навантаження на орган зору лікаря, покращує якість та результативність праці.

### Висновки

На підставі отриманих результатів наших спостережень можна зробити наступні висновки:

1. За даними хронометражних спостережень встановлено: час лікування середнього карієсу на сучасному устаткуванні з використанням фотополімерних матеріалів склав близько 25 хвилин, що майже в 3 рази перевищує час лікування середнього карієсу на швидкісному устаткуванні традиційними пломбувальними матеріалами 30 років тому.

2. Робота з фотополімерами дає лікарю додаткове навантаження на орган зору за рахунок світлового впливу фотополімеризатора, оскільки на лікувальні маніпуляції з його застосуванням припадає близько 40% від загального часу, який витрачається на реставрацію зуба.
3. Для зниження зорового напруження лікарів-стоматологів роботу з фотополімерами раціональніше проводити в першу робочу зміну, так як в другій половині дня час, який витрачався на реставрацію зубів, збільшувався близько на 30%.
4. Рівень освітлення робочого поля стоматолога-терапевта (порожнина рота пацієнта) коливається в межах від 5000 до 9000 лк., що відповідає вимогам першого розряду (особливо точна зорова робота).
5. Рівень освітлення інструментального столика по відношенню до освітлення робочого поля був в межах 1:13 – 1:18, при нормативному значенні не більше ніж 1:10, що призводить до втоми та перевтоми органу зору лікаря-стоматолога.

### Література

1. Алямовский В.В. Техническая характеристика устройств для фотополімеризации пломбировочных материалов //Стоматолог. - 2002. - №1. - С.13-15.
2. Барышева Л.М., Воронина Л.А., Левин М.Я. Физиологическая характеристика труда стоматологов //Гигиена труда и профзаболевания. - 1981. - №6. - С.19-21.
3. Борисенко А.В. Осложнение, возникающее у медперсонала и пациентов, при работе с композиционными пломбировочными материалами //Стоматолог. - 2000. - № 1/2. - С.61-63.
4. Боровский Е.В., Макеева И.М., Эстеров Е.А. Требования к фотополімеризаторам, из особенностей проведения реставрационных работ с использованием све-

- тоотверждаемых композитных материалов //Новое в стоматологии. - 1996. - №5. - С.15-20.
5. Волкова А.С., Анашкин В.В., Камчатный Г.И. Организационно-правовые основы частной стоматологической деятельности. – Харьков, 2003. – 280с.
6. Гадакчан К. А., Калистратов Г.Ф., Кириллов В.Ф. и др. Состояние здоровья и методы профилактики его нарушения при зрительно-напряженном труде //Гигиена труда и проф.заболевания. - 1992. - №1. - С.16-18.
7. Державні нормативні акти охорони праці (ДНАОП) 9.1.50 – 5.00 – 96.
8. Иоффе Е. Композитные материалы в современной стоматологии //Новое в стоматологии. - 1994. - №5. - С.6-11.
9. Иоффе Е. Светополимеризация композитных материалов //Новое в стоматологии. - 1996. - №3. - С.13-16.
10. Камалов Р.Х., Сметаняк С.М., Рачитский Г.И., Чеховой А.Ю. Защита стоматолога и пациента от излучения фотополимеризатора //Стоматолог.-2000.- №1-2. - С.55-58
11. Катаева В.А. Труд и здоровье врача-стоматолога. - М.: Медицина, 2002г. -208с.
12. Катаева В.А., Ермолина Е.П. Некоторые аспекты гигиены труда врачей стоматологов и зубных техников //МРЖ.- 1986.- Раздел VII, №2.- публ.582.
13. Макеева И.М. Композитные материалы различных классов в практике терапевтической стоматологии //Стоматолог. - 2002. - №10. - С.16-17.
14. Николишин А.К. Восстановление (реставрация) и пломбирование зубов современными материалами и технологиями. - Полтава, 2001. - С.17-21.
15. Николишин А.К. Современные композиционные пломбировочные материалы. - Полтава, 1996. – 180с.

# Summary

## HYGIENICAL ESTIMATION OF LIGHT LEVEL IN STOMATOLOGY CABINETS AT THE USE OF COMPOSITION MATERIALS

Burya L.V., Katrushov A.V.

**Key words:** *hygiene, dantist, luminosity, character of labour, composition materials, fotopolymeryzator.*

The results of researches of luminosity of cabinets of therapeutic stomatology during work with composition materials are represented. It is set that work with fotopolymeryzator creates the additional loading on the organ of sight. Recommendations of work with gelyokompozyte material in the first half of working day are grounded.

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

Матеріал надійшов до редакції 20.02.06.



## ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

©Саргош О.Д.

УДК 614.876:553,982 (477.53)

### АНАЛІЗ ДОЗОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ПРАЦІВНИКІВ ЦЕХІВ НАФТОГАЗВИДОБУВНОГО УПРАВЛІННЯ «ПОЛТАВНАФТОГАЗ»

**Саргош О.Д.**

*Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»  
м. Полтава*

*В работе проведен анализ результатов индивидуального дозиметрического контроля, проведенного на отдельных объектах нефтегазодобывающей промышленности, на которых выявлены техногенно усиленные радиоактивные источники естественного происхождения. Дана радиационно-гигиеническая оценка дозовой нагрузки на работников нефтегазового комплекса Полтавской области на примере предприятия НГДУ «Полтаванефтегаз».*

**Ключевые слова:** *индивидуальный дозиметрический контроль, техногенно усиленные источники естественного происхождения, годовая коллективная эффективная доза внешнего облучения, радиационная безопасность, нефтегазодобывающая промышленность.*

В числі завдань сучасної медицини необхідним є вивчення впливу екологічних факторів середовища існування на біологічні основи життєдіяльності людини. В даний час діяльність і повсякденне життя великого контингенту людей пов'язані з постійним контактом із різноманітними за природою несприятливими чинниками навколишнього середовища: техногенним забрудненням, та, зокрема, іонізуючим випромінюванням, які при короткочасній або довготривалій дії викликають фізіологічно значимі зміни чи патологічні порушення функцій організму. Широке розповсюдження ядерних технологій неминуче спричиняє розширенню кола осіб, які зазнають несприятливого впливу радіаційних факторів. Однак для населення в цілому вплив техногенного радіаційного фактору має несуттєве значення [7, 8, 9]. Основний вклад в дозове навантаження іонізуючим випромінюванням вносить радіаційний фон довкілля. Важливо зазначити, що вклад природних радіонуклідів у фоновому опроміненні населення складає близько 90%.

Багаторічний досвід видобування та первинної обробки нафти та газу свідчить про те, що в світі відбувається інтенсивне забруднення навколишнього природного середовища природними радіоактивними елементами, що містяться в горизонтах Землі [4].

Проблема забруднення радіонуклідами місцевості й обладнання на нафтових та газових промислах уже давно є актуальною й спеціально вивчається в багатьох регіонах, де видобувається нафта та газ. Відомості про високу радіоактивність нафто - водної суміші на ділянках дії нафтовидобувних підприємств, що перевищує в 5-30 разів радіоактивність скидних вод АЕС [12], активізували роботу природоохоронних

служб. Радіаційний контроль стає необхідною складовою в роботі нафтових та газових промислів.

Нормування опромінення працівників, які не відносяться до категорії «персонал», техногенно-підсиленими джерелами природного походження вперше було відображено в прийнятих в 2005р. «Основні санітарні правила забезпечення радіаційної безпеки України» (ОСПУ) [11].

Аналіз доступних літературних джерел показав, що дозове навантаження на працівників підприємств нафтогазового комплексу (НГК), на даний час в Україні недостатньо досліджене та потребує ретельного вивчення з метою запобігання підвищеного опромінення працівників цих організацій [4].

Метою нашого дослідження став порівняльний аналіз даних дозового навантаження на працівників цехів підприємства НГВУ «Полтаванафтогаз» за рахунок зовнішнього опромінення, отриманих розрахунковим методом та методом індивідуальної дозиметрії.

#### Матеріали і методи

Дослідження проводились в чотирьох цехах підприємства НГВУ «Полтаванафтогаз», та охоплюють період з 1996 по 2004 рр.

Розрахунок річних ефективних доз зовнішнього опромінення проводився за методикою, яка викладена в СП 2.6.1.798 – 99 [10]. Були проведені вимірювання потужності експозиційної дози (ПЕД) зовнішнього гамма випромінювання на робочих місцях працівників за допомогою приладів ДРГ-01Т1, ДБГ 1Н. Вибір точок вимірювання радіаційних параметрів проводився таким чином, щоб можна було отримати достовірні результати по променевому навантаженню працівників НГК від зовнішнього гамма - випромінювання. При

визначенні потужності дози гамма – випромінювання від показань дозиметрів ( $P$ ) віднімався власний фон приладу ( $P_{\Phi}$ ) та значення космічного випромінювання ( $P_K$ ):

$$P_{\gamma} = P - (P_{\Phi} + P_K), \text{ нГр/год.}$$

Річна ефективна доза зовнішнього опромінення розраховувалась за формулою:

$$D_{\gamma} = 10^{-6} \cdot K \cdot \sum P_{\gamma} \cdot t \text{ (мЗв/рік), де:}$$

$P_{\gamma}$  – потужність дози гамма – випромінювання при проведенні операцій, мкР/год (нГр/год);

$t$  – час знаходження працівника в точці вимірювання – 1700 год/рік;

$K$  – коефіцієнт переходу від поглинутої дози в повітрі до ефективної, значення якого для гамма – випромінювання природних радіонуклідів (ПРН) приймалось рівним 0,7 Зв/Гр.

Для оцінки дозового навантаження на працівників підприємств нафтогазового комплексу, які в силу своїх професійних обов'язків можуть контактувати з техногенно підсиленими джерелами природного походження, нами був проведений аналіз індивідуального дозиметричного контролю (ІДК) в чотирьох цехах підприємства НГВУ «Полтаванафтогаз». ІДК проводився для осіб наступних професій: оператори по видобутку нафти та газу, майстри, бурильники, помічники бурильника, слюсарі, майстри по складних роботах, електрозварювальники, слюсарі – ремонтники.

Індивідуальний дозиметричний контроль проводився термолюмінесцентними дозиметрами КДТ – 02М (ДПГ – 03) за методикою проведення ІДК термолюмінесцентними дозиметрами [5].

Дані досліджень оброблені у відповідності з методами математичної статистики та аналізувались з складанням таблиць, гістограм. Всі обчислення виконані на ПЕОМ за стандартними програмами. Статистична обробка проводилась методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента.

## Результати та їх обговорення

Для оцінки дозового навантаження на працівників підприємств нафтогазового комплексу, які в силу своїх професійних обов'язків можуть контактувати з техногенно-підсиленими джерелами природного походження, нами були проаналізовані результати індивідуального дозиметричного контролю (ІДК) в чотирьох цехах підприємства НГВУ «Полтаванафтогаз». Оцінюючи дозове навантаження на працівників підприємства НГВУ «Полтаванафтогаз» методом індивідуальної дозиметрії ми встановили, що середні річні ефективні дози зовнішнього опромінення працівників становили від 0,225 до 0,81 мЗв/рік. За період спостереження нами встановлені достовірні коливання між середніми річними ефективними дозами зовнішнього опромінення працівників за рік спостереження в кожному цеху та середнім значенням дози за весь період спостереження в кожному цеху, які як правило залежали від проведення очисних робіт на підприємстві.

Аналізуючи отримані дані на прикладі цеху видобутку нафти та газу №2 (ЦВНГ №2) та цеху підготовки і перекачки нафти та газу (ЦППНІГ) (рис.1) ми встановили достовірне збільшення середніх річних ефективних доз зовнішнього опромінення працівників в 2003 – 2004 рр. в порівнянні з середнім значенням дози за весь період спостереження в даному цеху, що можна пояснити проведенням в даний період очисних робіт (по що свідчить зниження ПЕД на технологічному обладнанні) на підприємстві до яких залучались працівники цеху. Так проведення очисних робіт в 2002 році призвело до зниження ПЕД на відстані 1 м від поверхні технологічного обладнання з 350 до 70 мкР/год (максимальні значення ПЕД). Це в свою чергу викликало збільшення дозового навантаження на робітників.



Рис. 1. Залежність дозового навантаження за рахунок зовнішнього опромінення (мЗв/рік) на працівників ЦВНГ №2 та ЦППНІГ НГВУ «Полтаванафтогаз» від потужності експозиційної дози визначеної на відстані 1 м від поверхні технологічного обладнання даного цеху (мкР/год).

Примітка: відмінність між середніми річними ефективними дозами зовнішнього опромінення працівників за рік спостереження в цеху №2 та ЦППНІГ і середнім значенням дози за весь період спостереження достовірна: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$

Для розрахунку річних ефективних доз зовнішнього опромінення працівників нами були проведені виміри потужності експозиційної дози в чотирьох цехах підприємства НГВУ «Полтаванафтогаз» в період з 2003 по 2004 рр. та використані дані радіаційного моніторингу, який проводиться Полтавською обласною санітарно - епідеміологічною станцією за 1996 – 2002

рр. Усього було виконано 956 вимірів. ПЕД визначалась на відстані 1м від технологічного обладнання (табл. 1). Отримані результати були використані для проведення порівняльного аналізу між розрахунковими та фактичними значеннями річної ефективної дози зовнішнього опромінення працівників підприємства (табл.2).

Таблиця 1  
Середні значення ПЕД на відстані 1м від технологічного обладнання цехів підприємства НГВУ «Полтаванафтогаз», мЗв/год (М±m).

Роки Цехи	1995	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
ЦВНГ№1	54,1 ± 4,4	44,0 ± 4,1	45,0 ± 5,3	45,0 ± 5,8	61,0 ± 9,7	51,3 ± 7,6	54,1 ± 6,2	90,0 ± 4,3	84,1 ± 3,8
ЦВНГ №2	53,5 ± 6,3	45,6 ± 5,7	49,2 ± 9,0	30,9 ± 1,7	46,1 ± 2,2	35,7 ± 1,5	37,2 ± 1,4	36,3 ± 1,4	35,7 ± 1,4
ЦППНІГ	66,9 ± 17,9	74,4 ± 19,3	74,2 ± 17,3	51,6 ± 9,9	78,0 ± 17,9	77,7 ± 15,0	72,2 ± 11,2	42,4 ± 2,2	45,1 ± 3,1
ЦВНГ №2 та ЦППНІГ	54 ± 1,2	57 ± 1,3	60 ± 1,4	35 ± 0,7	40 ± 0,5	55 ± 1,1	49 ± 0,7	31 ± 0,1	32 ± 0,2
ЦВНГ №3		46,1 ± 4,1	45,8 ± 3,9	47,5 ± 3,6	46,1 ± 4,1	46,0 ± 3,7	46,7 ± 4,4	46,2 ± 3,6	45,0 ± 3,0
ЦВНГ №4		23,5 ± 0,7	20,3 ± 0,7	18,4 ± 0,5	13,7 ± 0,4	24,6 ± 1,1	27,3 ± 0,6	31,4 ± 0,7	25,4 ± 0,6

Таблиця 2  
Фактичні та розрахункові значення річних ефективних доз зовнішнього опромінення працівників НГВУ «Полтаванафтогаз», мЗв/рік (М ± m)

Роки Цехи	Цех видобутку нафти та газу №1 (ЦВНГ-1)		Цех видобутку нафти та газу №2 (ЦВНГ-2)		Цех видобутку нафти та газу №3 (ЦВНГ-3)		Цех видобутку нафти та газу №4 (ЦВНГ-4)	
	розрахункові	фактичні	розрахункові	фактичні	розрахункові	фактичні	розрахункові	фактичні
1996	0,46 ± 0,05	0,385 ± 0,037	0,54 ± 0,12	0,376 ± 0,074		0,304 ± 0,017		0,450 ± 0,012
1997	0,35 ± 0,04	0,245 ± 0,014*	0,57 ± 0,13	0,268 ± 0,03*	0,38 ± 0,04	0,286 ± 0,012*	0,14 ± 0,01	0,302 ± 0,025**
1998	0,36 ± 0,06	0,280 ± 0,036	0,6 ± 0,14	0,315 ± 0,028	0,37 ± 0,04	0,360 ± 0,024	0,11 ± 0,01	0,262 ± 0,012**
1999	0,36 ± 0,06	0,300 ± 0,022	0,35 ± 0,07	0,315 ± 0,042	0,39 ± 0,04	0,409 ± 0,029	0,09 ± 0,01	0,360 ± 0,043**
2000	0,53 ± 0,1	0,345 ± 0,018	0,4 ± 0,05	0,320 ± 0,019	0,38 ± 0,04	0,394 ± 0,017	0,04 ± 0	0,292 ± 0,019**
2001	0,43 ± 0,08	0,360 ± 0,026	0,55 ± 0,11	0,320 ± 0,015*	0,37 ± 0,04	0,383 ± 0,013	0,15 ± 0,01	0,289 ± 0,034**
2002	0,46 ± 0,07	0,493 ± 0,026	0,49 ± 0,07	0,630 ± 0,034	0,38 ± 0,05	0,485 ± 0,015*	0,18 ± 0,01	0,374 ± 0,014**
2003	0,83 ± 0,05	0,745 ± 0,026	0,31 ± 0,01	0,713 ± 0,019**	0,38 ± 0,04	0,562 ± 0,018**	0,22 ± 0,01	0,411 ± 0,007**
2004	0,77 ± 0,04	0,761 ± 0,024	0,32 ± 0,02	0,81 ± 0,008**	0,36 ± 0,03	0,627 ± 0,014**	0,16 ± 0,01	0,602 ± 0,002**
середнє за період спостереження	0,6 ± 0,03	0,504 ± 0,017*	0,43 ± 0,02	0,6 ± 0,014**	0,38 ± 0,01	0,459 ± 0,009**	0,15 ± 0,004	0,382 ± 0,01**

Примітка. відмінність між середніми річними ефективними дозами та розрахунковими річними ефективними дозами зовнішнього опромінення працівників за рік спостереження в кожному цеху достовірна : \*-p< 0,05; \*\*-p< 0,01.

Аналізуючи отримані результати, наведені в таблиці 2, ми встановили, що починаючи з 2002 року в цехах підприємства, за виключенням цеху видобутку нафти та газу № 1 (ЦВНГ – 1), спостерігалось достовірне превалювання фактичних значень річних ефективних доз зовнішнього опромінення працівників над розрахунковими. Це можна пояснити тим, що починаючи з зазначеного періоду на підприємстві відмічається збільшення об'єму та тривалості робіт, які виконуються працівниками даного цеху, а також робіт по очищенню технологічного обладнання, при яких можливий контакт з радіаційно-забрудненим обладнанням та залишками з підвищеним вмістом ПРН, внаслідок чого середні річні ефективні дози зовнішнього опромінення збільшуються. В той же час потужність експозиційної дози, що вимірюється на відстані 1м від

поверхні технологічного обладнання, в кожному конкретному цеху, залишається майже незмінною і, відповідно, розрахункові значення теж не змінюються. Крім того, для розрахунку річних ефективних доз використовувались тільки значення ПЕД, які вимірювались на відстані 1м від поверхні технологічного обладнання. Значення потужності експозиційної дози виміряні на відстані 0,1м від поверхні обладнання, для розрахунку нами не використовувались. Оскільки працівники, в умовах своєї практичної діяльності, можуть контактувати з радіаційно-забрудненим обладнанням не тільки на відстані 1м, а й безпосередньо, то фактичне дозове навантаження на працівників підприємства прогнозовано може бути більшим ніж розрахункове.

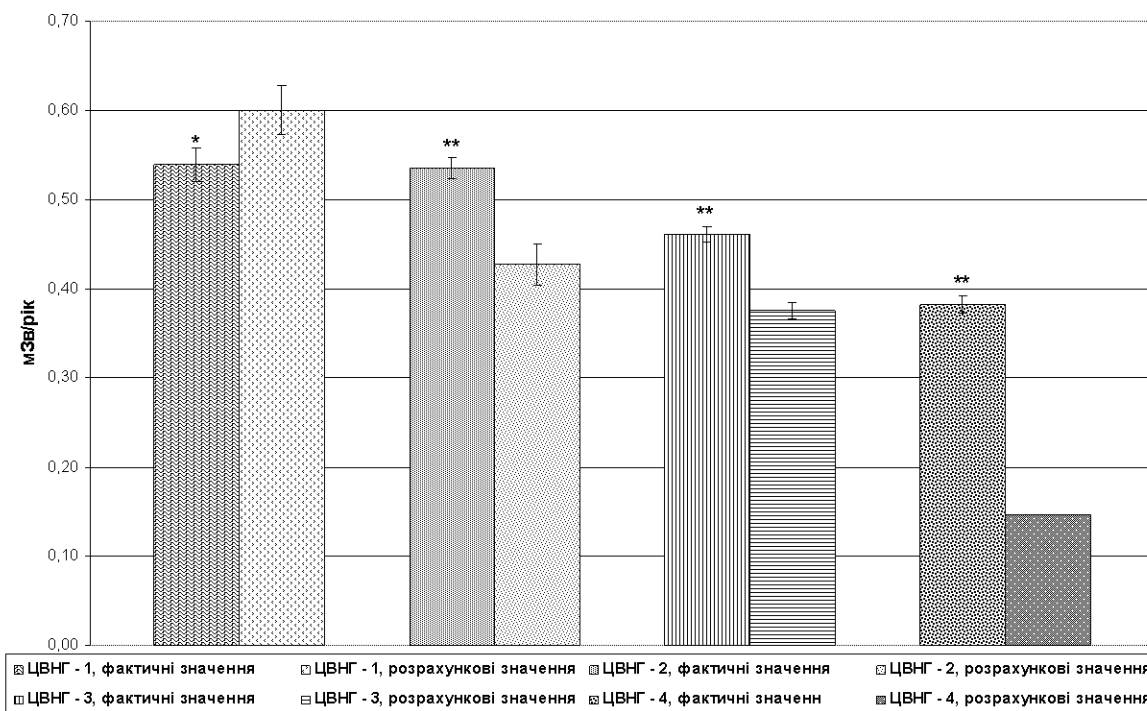


Рис. 2. Фактичні та розрахункові річні ефективні дози зовнішнього опромінення працівників НГБУ «Полтаванафтогаз» за період спостереження в цехах, мЗв/рік.

Примітка: відмінність між середніми річними ефективними дозами та розрахунковими річними ефективними дозами зовнішнього опромінення працівників за 1996 – 2004 рр. в кожному цеху достовірна: \*- $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,01$ .

При проведенні порівняльного аналізу між середніми річними ефективними дозами зовнішнього опромінення працівників підприємства за весь період спостереження в кожному цеху з дозами, отриманими розрахунковим методом (рис.2) нами встановлено, що за весь період спостереження (1996 – 2004 рр.) в трьох цехах підприємства спостерігалось достовірне превалювання середніх річних ефективних доз зовнішнього опромінення працівників (фактичні значення) над річними ефективними дозами, визначеними розрахунковим методом. Превалювання фактичних значень над розрахунковими можна пояснити тим, що для розрахунку доз, згідно методики, нами використовувались значення ПЕД, які вимірювались на відстані 1м від поверхні технологічного обладнання, які менші за виміряні нами значення потужності експозиційної дози на відстані 0,1м від поверхні. Оскільки працівники підприємства, згідно технологічного процесу, можуть знаходитися від радіаційно-забрудненого технологічного обладнання на відстані ближче ніж 1м (це нами не враховувалось при проведенні розрахунків), це може призвести до зростання дозового навантаження на працівників і буде проявлятися превалюванням фактичних значень над розрахунковими.

### Висновки

В результаті проведеної роботи нами встановлено:

- 1) дозове навантаження на працівників за рахунок зовнішнього опромінення, визначене методом індивідуальної дозиметрії, складало від 0,24 до 0,81 мЗв/рік;
- 2) дозове навантаження на працівників за рахунок зовнішнього опромінення, визначене розрахунковим методом, складало від 0,1 до 0,83 мЗв/рік;

- 3) за весь період спостереження в окремих цехах видобутку нафти та газу відмічається достовірне превалювання ( $p < 0,05$ ) фактичних значень дозового навантаження на працівників над розрахунковими.
- 4) фактичні значення доз, чисельність працівників та той факт, що при проведенні досліджень не враховувалась доза внутрішнього опромінення працівників за рахунок інгаляційного надходження коротко- та довгоживучих природних радіонуклідів свідчать про необхідність подальшого вивчення даної проблеми.

### Література

1. Гагауз П.Г., Куроченко В.М., Сорока Ю.М., Молчанов О.І., Беднарик О.М. Радіаційна обстановка на шахтах Кривбасу // Охорона праці та навколишнього середовища на підприємствах гірничо-металургійного комплексу: 36. Наук. пр. – Кривий Ріг: НДІБТГ, 1998. – №1. – С. 3 – 9.
2. Гагауз П.Г., Молчанов О.І., Сорока Ю.М. Питання радіаційного контролю на шахтах Криворізького залізничного басейну // Охорона праці та навколишнього середовища на підприємствах гірничо-металургійного комплексу: 36. Наук. пр. – Кривий Ріг: НДІБТГ, 2002. – № 4. – С. 108 – 112.
3. Гагауз Ф.Г., Сорока Ю.М., Молчанов О.І., Подрезов А.А., Беднарик О.М. Характеристика радіаційно-опасних факторів в шахтах Кривбасу // Проблеми аерології горнодобувальних підприємств: Сб. научн. тр. – Д.: РИК НГА України, 1999. – С. 142 – 147.
4. Гацков В.Г., Тараборин Д.Г. Оценка степени потенциальной радиационной опасности при разработке нефтяных месторождений // Записки Южно-Уральского отделения МАНЭБ. – Оренбург, 2001. – С.101 – 106.
5. Комплект дозиметров термолюминесцентных КДТ – 02М: Техническое описание и инструкция по эксплуатации.; Комплект дозиметров термолюминесцентных КДТ – 02М: Паспорт ЖШ 1.287.909 ПС.; Комплект дозиметров термолюминесцентных КДТ – 02М: Инструкция по настройке ЖШ 1.287.909 ДН.

6. Лаверов Н.П., Омеляненко Б.И. и др. Геологические аспекты проблемы захоронения радиоактивных отходов // Геозкология - Инж. Геоэк. - 1994. - № 6. - С.56 - 59.
7. Лось И.П., Павленко Т.А. Ограничение облучения человека техногенно - усиленными источниками природного происхождения // Довкілля та здоров'я. - 2003. - № 1 (24). - С.49 - 54.
8. Лось И.П., Павленко Т.О. Природна радіоактивність: рівні опромінення, розвиток концептуальних основ її зменшення // НРБУ - 97. Відповіді на запитання практики: тлумачний та методичний посібник / Під ред. А.М. Сердюка. - К.: Фірма «Деркул», 2004. - С.76 - 100
9. Облучение от естественных источников ионизирующего излучения: Доклад НКДАР Генеральной ассамблеи ООН за 1988. - Нью-Йорк, 1988. - 92 с.
10. Обращение с минеральным сырьём и материалами с повышенным содержанием природных радионуклидов. СП 2.6.1.798 - 99. - М.: Минздрав России, 2000. - 21с.
11. Основні санітарні правила забезпечення радіаційної безпеки України. Затверджено Наказ МОЗ України від 02.02.2005 №54. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 20 травня 2005р. за №552/10831 // Офіційний вісник України. - 2005. - №23. - С.197-279.
12. Тахаутдинов Ш.Ф. и др. Проблема радиоактивных осадков на технологическом оборудовании // Безопасность труда в промышленности. - 1995. — № 2. - С. 36-39.
13. Терентьев М. В., Терентьев Р. П. Уровни облучения шахтеров урановых шахт России //АНРИ, 1996/ 97. - №3. - С.74 - 80.
14. Успенский В.А. Методы изучения природного ураноносного органического вещества // В кн.: Методы изучения урановых месторождений в осадочных и метаморфических толщах. М.: Недра, 1985. С. 248-268.
15. Шандала Н. К., Петухова Э. В., Иванов Е. А. и др. Экологическая безопасность, техногенные риски и устойчивое развитие // Сборник научных трудов конференции ядерного общества России, Москва: 23- 27 июля 2002 г. - М., 2002. - С.322 - 325.

### Summary

#### ANALYSIS OF DOSE LOADING ON WORKERS OF "POLTAVANAFTOGAZ" ENTERPRICE

Sargosh O.D.

**Key words:** *individual dosimetria control, technologically-increased sources of natural origin, annual collective effective dose of external irradiation, radiation safety, industry on the booty of oil and gas.*

In work there are the analyzed results of individual dosimetria control of conducted on the separate objects of industry on the booty of oil and gas, on which the exposed technologically-increased radio-active sources of natural origin. Conducted radiation-hygienical estimation of the dose loading on the workers of oil and gas complex of the Poltava region, on the example of the OGBO "Poltavanaftogaz" enterprise.

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

*Матеріал надійшов до редакції 20.02.06.*