

Проблеми екології та медицини

Том 11 №5-6 2007

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

З м і с т

- С Т А Т Т І -

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ОСМОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МАЗИ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОГО АМИНОАДАМАНТАНА <i>Врынчану Н.А., Шаламай А.С.</i>	3
СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ОРГАНИЗМЕ БЕЛЫХ КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ГЛИКОЛЕЙ В ПОДОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>Зайцева О.В., Павлычева С.В.</i>	5
ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МОНОЦИТІВ/МАКРОФАГІВ КРОВІ ЧОЛОВІКІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА РІЗНИМИ ГЕНЕТИЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ГЕНУ PPARG Y <i>Расін А.М.</i>	9

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

ОСОБЛИВОСТІ АЛЕРГІЗАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ ТА ЕКЗЕМОЮ ДИТЯЧОЮ <i>Іщейкін К.Є.</i>	15
ПОРУШЕННЯ ПЛАЗМОВОЇ ЛАНКИ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ, ГІПЕРТОНІЧНИЙ ХВОРОБИ І ЇХ ПОЄДНАННІ <i>Костіна В.М., Гольденберг Ю.М., Петров Є.Є., Настрога Т. В.</i>	19
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВОГО ГЕНЕРИКА - АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ <i>Мараренко О.А., Коваль Е.А., Щукина Л.А., Венцель Л.Ф., Корчевская А.Е.</i>	22

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПЕРЕНОСИМІСТЬ ПРЕПАРАТУ „ПАНОЦИД” В ЛІКУВАННІ ПЕПТИЧНОЇ
ВИРАЗКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З *HELICOBACTER PYLORI*

Мосійчук Л.М., Петішко О.П., Демешкіна Л.В., Кушніренко І.В., Васильєва І.О.29

ЗАСТОСУВАННЯ ЛІПІТИНУ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ
НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ ТА ПРОЯВАМИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ

Шейко С.О.34

ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

ПРОБЛЕМИ ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗДОРОВ'Я ШКОЛЯРІВ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ТРУДОВОГО НАВЧАННЯ

Берзін В.І., Стельмахівська В.П.37

СТАТТІ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Врынчану Н.А., Шаламай А.С.

УДК: 542.272.33 + 615.281.9 + 615.454.1

ОСМОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МАЗИ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОГО АМИНОАДАМАНТАНА

Врынчану Н.А., Шаламай А.С.

ГП "Институт фармакологии и токсикологии" АМН Украины,
НПЦ "Борщаговский химико-фармацевтический завод", Киев

Проведено in vitro дослідження осмотичної активності гідрофільної мазі, розробленої на основі 4 – (адамантил-1) -1-(1-амінобутил) бензолу. Встановлено, що адамантанвмісна мазь виявляє значні адсорбуючі властивості з тривалою дегідратуючою дією (350 % води на протязі 25 год).

Ключові слова: похідні аміноадамантану, осмотичні властивості

Вступление

Мазевые препараты широко используются для лечения поражений кожи различной этиологии, в том числе для профилактики и терапии гнойной инфекции. Так, с этой целью применяются гентамициновая мазь, линимент стрептоцида, 0,2 % мазь фурацилиновая, левомеколь, левосин, 5 % диоксицидиновая мазь, 10 % мазь мафенида ацетата, 1 % йодопириновая мазь, фурагель, 0,5 % мазь хинифурила, мази мирамистин-Дарница, нитагид – Дарница, стрептонитол и др. [1-3]. Мазевые препараты могут быть на жировой и водорастворимой основе. Мази с антибиотиками на жировой (панолин-вазелиновой) основе имеют ряд существенных недостатков, что ограничивает их использование при раневой патологии. Гидрофобные мази оказывают слабое и кратковременное антимикробное действие, поскольку вазелин-лановая основа нарушает отток раневого отделяемого, не обеспечивают достаточного высвобождения активного ингредиента из композиции, не способствуют проникновению антибиотика в глубь тканей, где находятся микроорганизмы, что может способствовать переходу острых воспалительных заболеваний в хронические и др. [4-6, 11].

Сейчас при лечении раневой инфекции приоритет отдается мазям на гидрофильных основах. В качестве таковых могут использоваться

полиэтиленоксид (ПЭО), ПЭО +сополимер акриловая кислота, проксанол-268, 1,2 – пропиленгликоль и др. [7,8]. Водорастворимые основы способствуют повышению ингибирующего действия входящих в мази антимикробных веществ, обладают адсорбирующими свойствами, что позволяет применять такие препараты с 1 фазы раневого процесса. В клинической практике для лечения гнойных ран наиболее широко используются такие мази, как нитагид – Дарница, мирамистин – Дарница, левомеколь, левосин, диоксицидиновая мазь, офлокаин – Дарница и др., которые лишены недостатков, свойственных гидрофобным мазям.

Одной из главных характеристик этих мазей, наряду с активным действующим веществом, являются осмотические свойства, т.е. физико-химический показатель, позволяющий судить о степени их дегидратирующего действия. В принципе, чем более выражены осмотические свойства, тем значительнее высушивающее действие, чрезвычайно важное для 1 фазы раневого процесса. Так, осмотические свойства мази нитагид, левосин, мирамистин в течении 24 ч составляют 450%, 520%, 500%, соответственно [2,12].

Однако, значительно выраженное осмотическое действие может в последующем оказать негативное влияние на 2 фазу раневого процес-

са, приводя к нарушению роста грануляций, т.е. может удлинять сроки их заживления. Поэтому во 2 фазе раневого процесса применяются мази с менее выраженными дегидратирующими свойствами, например метилдиоксилин, стрептонитол, метилурацил-Дарница, бетадин, репарэф и др.

Цель работы: изучение осмотических свойств гидрофильной мази, разработанной на основе 4 – (адамантил-1) -1-(1-аминобутил) бензола (шифр АМ-166). Соединение АМ-166 обладает выраженными антигрибковыми и антибактериальными свойствами как *in vitro*, так и в опытах на животных [9,10]. Вещество АМ –166 синтезировано на НПЦ “Борщаговский химико-фармацевтический завод”.

Материалы и методы

Осмотические свойства мази, разработанной на основе АМ- 166, изучали методом диализа [2] через полупроницаемую мембрану, на поверхность которой тонким слоем наносили 3 г мази. Камера, в которую помещали мембрану, была термостатирована при 25 °С.

Количество поглощенной воды исследовали гравиметрическим методом и выражали в процентах по отношению к исходной массе мази. Измерения проводили на протяжении первых 7 ч, а также через 24 и 25 ч (3 повтора).

Результаты и их обсуждение

Полученные данные приведены в таблице.

Таблица
Количество воды, адсорбированной мазью на основе АМ-166 (М±m)

Показатель	Сроки наблюдения, ч									
	0,5	1	2	3	4	5	6	7	24	25
Адсорбированная вода: г %	4 ±0,3	4,6 ±0,4	5,4 ±0,5	6,3 ±0,5	6,9 ±0,5	7,7 ±0,6	8,2 ±0,6	8,6 ±0,6	13,3 ±0,8	13,5 ±0,8
	33	53	80	111	131	157	175	188	343	350

Проведенные эксперименты свидетельствуют, что адсорбция воды регистрируется уже через 30 мин и постепенно увеличивается, достигая максимума через 24-25 часов (343-350 %).

Таким образом, мазь разработанная на основе производного адамантана - 4-(1-адамантил)-1-(1-аминобутил) бензола, характеризуется значительной осмотической активностью с длительными дегидратирующими свойствами.

Выводы

Наличие осмотических свойств у разработанной мази свидетельствуют о возможности ее применения при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей с 1 фазы раневого процесса, а также о необходимости дальнейших исследований по установлению влияния на репаративные процессы в ране.

Литература

1. Блатун Л.А., Светухин А.М., Пальцин А.А. и соавт. Клинико-лабораторная эффективность современных мазей на полиэтиленгликолевой основе при лечении гнойных ран // Антибиотики и химиотерапия.-1999.-№ 7. – С. 25 – 31.
2. Теория и практика местного лечения гнойных ран /Под ред. Б.М. Даценко.-Киев: Здоров'я, 1995.- 387 с.

3. Блатун Л.А. Флегмоны и абсцессы – современные возможности лечения // Лечащий врач.-2002.-№ 1-2.-С. 30 – 40.
4. Даценко Б.М., Белов С.Г.,Тамм Т.И. Гнойная рана.- Киев.: Здоров'я,1985.-129 с.
5. Раны и раневая инфекция /Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – М.: Медицина, 1990. - 592 с.
6. Даценко Б.М., Калиниченко Н.Ф., Лепяхин В.Г. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран.- М.: Медицина, 1989.- 45 с.
7. Гаврилин М.В., Подлужная А.В. Использование полиэтиленоксидов для создания мази нистатина // Хим.-фарм. журнал.- 2002.-Т.36, № 3.-С. 50 – 61.
8. Гладух Є.В. Вивчення осмотичної активності фармацевтичних емульсій першого ряду // Вісник фармації.- 2002.- № 4.-С. 38 – 41.
9. Вринчану Н.О. Антибактеріальна дія — 4 – (адамантил-1) -1-(1-аминобутил) бензолу // Мікробіологічний журнал.-2007.- Т. 69, № 5.-С. 42 – 48.
10. Вринчану Н.А., Максимов Ю.Н. Терапевтична ефективність — 4 – (адамантил-1) -1-(1-аминобутил) бензола при експериментальній грибковій патології // Антибиотики и антимикробная химиотерапия.-2006.-№ 11-12. - С. 3 - 5.
11. Чадаев А. П., Климиашвили А. Д. Современные методики местного медикаментозного лечения инфицированных ран // Хирургия.- 2003.- № 1.- С. 43–56.
12. Метилурацил – Дарница – принципиально новый препарат в комплексном лечении ран // Ежедневник Аптека.- 1999.-№ 43 (214).-С. 5.

Summary

OSMOTIC ACTIVITY OF THE OINTMENT ON THE BASE OF ADAMANTANE DERIVATIVE
Vrynchanu N.A., Shalamay A.S.

Key words: adamantane derivatives, osmotic properties.

The essay of osmotic activity of hydrophilic ointment was elaborated on the base of 4-(adamantyl-1)-1-(1-aminobutyl) benzene. It was determined, that adamantane consisting ointment shows considerable ability to adsorb with prolonged dehydrogenic action (350% water during 25 hours).

Akademy of Medical Sciences of Ukraine,
State Institution «Institute of Pharmacology and toxicology», Kiev

Матеріал надійшов до редакції 5.03.08.

© Зайцева О.В., Павлычева С.В.

УДК 615.9:666.186

СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ОРГАНИЗМЕ БЕЛЫХ КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ГЛИКОЛЕЙ В ПОДОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Зайцева О.В., Павлычева С.В.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Вивчено вплив гликолей ПОПГ-202, ПОЕГ-402 і ПОПГ-502-2-10 на організм білих щурів на рівні показників процесів нейрогуморальної регуляції. Досліджувався вміст біогенних моноамінів та їх попередників у печінці та головному мозку, циклічних нуклеотидів у плазмі крові. Було встановлено, що ксенобіотики в дозах 1/10; 1/100 ДЛ₅₀ викликають глибоку перебудову систем регуляції метаболічних процесів та нейромедіаторних систем, що забезпечують гомеостатичну функцію в умовах адаптації організму при субтоксичній дії.

Ключові слова: ксенобіотик, нейрогуморальна регуляція, біогенні моноаміни, циклічні нуклеотиди, білі щури популяції Вістар.

Известно, что нормальная жизнедеятельность организма характеризуется цепью адаптационных реакций, направленных на сохранение постоянства внутренней среды. Вряд ли было бы правильным предполагать, что в процессе эволюции сформировались и закрепились лишь специфические ответные реакции на каждый из бесчисленного множества раздражителей физиологического или патологического характера. Скорее можно думать об эволюционном закреплении относительно небольшого количества элементарных стереотипных реакций, направленных на восстановление нарушенного гомеостаза. Процесс адаптации в значительной степени является функцией времени, и в результате морфологического преобразования организма корректируются не только его структурно-энергетические возможности, но и общая неспецифическая резистентность. Поэтому на различных этапах воздействия (химические, физические факторы) могут включаться различные приспособительные физиологические механизмы обеспечения гомеостатической функции организма.

Следует отметить, что в начале процесса адаптации в экстренно сложившейся ситуации, когда организм не может отреагировать соответствующей и полностью адекватной специфической формой приспособительной реакции, срабатывают неспецифические механизмы, включающие и адаптационный синдром. Важная роль в этих механизмах принадлежит биогенным моноаминами и их предшественникам, а также циклическим нуклеотидам [2]. Обычный ход возникновения любой стрессовой реакции представляется в таком виде: гипоталамус → гипофиз → аденокортикотропный гормон

(АКТГ) → усиление активности коры надпочечников и увеличение секреции кортикостероидов. Вместе с тем бывают случаи, когда токсическое воздействие не проявляется активацией коры надпочечников, тогда в процессе адаптации организма большое значение играет симпатoadрено-медуллярная система, способная синтезировать биогенные моноамины, которые выполняют функцию нейромедиаторов. Оценка показателей биогенных аминов дает основание понять патогенез развивающихся клинических проявлений интоксикации.

Большая роль в поддержании гомеостаза принадлежит нейротрансмиттерам циклическому аденозинмонофосфату (цАМФ) и циклическому гуанозинмонофосфату (цГМФ). Известна тесная связь обмена цАМФ с биогенными аминами – норадреналином, адреналином, дофамином, серотонином, глутаматаминомасляной кислотой (ГАМК), глутаминовой кислотой, фосфорилированием [1]. В этой связи большой интерес представляет изучение активности нейромедиаторов и вторичных мессенджеров при действии на организм токсических агентов с целью обоснования особенностей механизма их биологического действия, выяснения изменений энергетического обеспечения приспособительных процессов.

Целью работы явилось изучение состояния нейрогуморальной регуляции в организме тепловых животных под воздействием гликолей в подостром эксперименте.

Материалы и методы исследования

Исследовалось действие гликолей марок ПОПГ-202 (полиоксипропиленгликоль, молекулярная масса 200), ПОЭГ-402 (полиоксиэтилен-

гликоль, молекулярная масса 400) и ПОПГ-502-2-10 (полиоксипропиленгликоль, молекулярная масса 500), которые относятся к классу простых олигоэфиров и широко используются в различных отраслях народного хозяйства для получения эмульгаторов, флотореагентов, антикоррозионных веществ, тормозных, гидравлических и охлаждающих жидкостей и т.п., вследствие чего они выступают одним из важных факторов загрязнения окружающей среды.

Половозрелые белые крысы популяции Вистар ($n = 90$) с исходной массой тела 0,18-0,21 кг подвергались воздействию в подостром опыте гликолями в дозах 1/10, 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀. Для ПОПГ-202 ДЛ₅₀ составляла 3,04 г/кг массы животного; для ПОЭГ-402 ДЛ₅₀ = 43,4 г/кг; ПОПГ-502-2-10 ДЛ₅₀ = 1,83 г/кг.

Водные растворы веществ вводились животным экспериментальных групп (по $n=10$ в каждой) в течение 30 суток, ежедневно (одноразово) утром натошак перорально с помощью металлического зонда. Животным контрольной группы ($n = 10$) аналогично вводили водопроводную очищенную воду. По завершении опытов животных экспериментальных и контрольной групп забивали декапитацией под легким эфирным наркозом. После чего в их тканях исследовалось содержание биогенных моноаминов, их предшественников и циклических нуклеотидов.

Содержание моноаминов и их предшественников в печени и головном мозге изучали по методу Y.Endo, Y.A.Ogura [5]. Разделение аминов проводили на колонке с карбоксиметилцеллюлозой. Определение уровней биогенных аминов и их предшественников осуществляли на спектрофотометре МПР-4 фирмы «Хитахи». Длина волны возбуждения для триптофана составляла $\lambda_{\text{в}} = 290$ нм, люминесценция наблюдалась на длине волны $\lambda_{\text{л}} = 345$ нм, для серотонина эти длины волн соответствовали $\lambda_{\text{в}} = 303$ нм и $\lambda_{\text{л}} =$

330 нм. Содержание норадреналина и дофамина изучали после окисления катехоламинов [6]. Длины волн возбуждения и люминесценции составляли для норадреналина $\lambda_{\text{в}} = 395$ нм; $\lambda_{\text{л}} = 385$ нм, для дофамина, диоксифенилаланина (ДОФА) соответственно $\lambda_{\text{в}} = 330$ нм, $\lambda_{\text{л}} = 375$ нм.

Уровни циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в плазме крови белых крыс определяли радиоимунным методом с использованием наборов реактивов для радиоизотопных исследований. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием t – критерия Стьюдента. Достоверными считались результаты с уровнем значимости $p < 0,05$.

Экспериментальные исследования на животных выполнялись в соответствии с Национальными «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001).

Результаты и их обсуждение

Ответная реакция моноаминов на воздействие ксенобиотиков была неоднозначной. Так, ПОПГ-502-2-10 в дозе 1/100 ДЛ₅₀ повышал в головном мозге содержание ДОФА, норадреналина и снижал в печени содержание норадреналина, ДОФА и адреналина. Не изменялась динамика содержания дофамина, адреналина в головном мозге и дофамина в печени. Сходные изменения в концентрациях биогенных моноаминов и их предшественников наблюдались у групп животных, затравленных ПОПГ-202 и ПОЭГ-402 (табл.1).

Все вещества в дозе 1/100 ДЛ₅₀ снижали в печени содержание триптофана, повышали содержание серотонина в печени и в головном мозге (табл.2). Уровни триптофана в головном мозге не изменялись. При дозе 1/1000 ДЛ₅₀ гликоли не влияли на обмен биогенных аминов и их предшественников.

Таблица 1
Влияние гликолей на содержание нейромедиаторов в печени и головном мозге белых крыс в подостром опыте ($M \pm m$, 1/100 ДЛ₅₀)

Вещество	ДОФА	Дофамин	Норадреналин	Адреналин
Головной мозг				
Контроль	2,02±0,12	3,40±0,54	0,77±0,22	0,11±0,02
ПОПГ-502-2-10	2,85±0,14*	3,10±0,26	2,40±0,35*	0,13±0,06
ПОПГ-202	2,74±0,13*	2,95±0,30	2,64±0,24*	0,14±0,09
ПОЭГ-402	2,80±0,17*	3,20±0,22	2,70±0,31*	0,12±0,03
Печень				
Контроль	4,01±0,31	1,76±0,19	0,81±0,10	0,15±0,02
ПОПГ-502-2-10	2,30±0,18*	1,82±0,15	0,43±0,12*	0,06±0,003*
ПОПГ-202	2,65±0,36*	1,86±0,20	0,52±0,08*	0,09±0,002*
ПОЭГ-402	2,73±0,34*	1,90±0,24	0,47±0,06*	0,08±0,002*

Примечание: содержание выражено в мкг/г ткани; * - $p < 0,05$ относительно контроля.

Таблица 2
Влияние гликолей на содержание серотонина и триптофана в печени и головном мозге белых крыс в подостром опыте ($M \pm m$, 1/100 ДЛ₅₀)

Вещество	Головной мозг		Печень	
	триптофан	серотонин	триптофан	серотонин
Контроль	6,03±0,75	2,70±0,24	14,21±0,83	3,07±0,26
ПОПГ-502-2-10	6,10±0,44	5,75±0,28*	6,40±0,37*	7,64±0,53*
ПОПГ-202	5,90±0,38	6,20±0,42*	5,80±0,56*	8,30±0,62*
ПОЭГ-402	6,30±0,52	4,60±0,30*	7,90±0,65*	5,47±0,46*

Примечание: содержание выражено в мкг/г ткани; * - $p < 0,05$ относительно контроля.

Изменение фонда биогенных моноаминов и их предшественников тесно связано с внутриклеточными нейротрансмиттерами цАМФ и цГМФ. Любой гормон или нейромедиатор воздействует на клетку через систему циклических нуклеотидов – универсальных регуляторов метаболизма, пролиферации и дифференцировки [3]. Внутриклеточные концентрации цАМФ и цГМФ претерпевают противоположно направленное изменение в ответ на один и тот же стимул в зависимости от связывания лиганда с типом рецептора.

Внеклеточный сигнал может быть переведен на язык внутриклеточных процессов путем изменения концентрации внутриклеточного медиатора и модуляции цАМФ-зависимых протеинкиназ. Подобный механизм может регулировать внутриклеточный метаболизм структурно-функциональных единиц клетки [4]. Внутриклеточные медиаторы оперативно реагируют в ответ на повышение требований, заключающихся

в необходимости более интенсивного функционирования органов, систем или всего организма. Когда функция организма стремится к своему пределу, циклические нуклеотиды выступают в качестве звена мобилизации внутренних ресурсов – звена перестройки метаболизма на новый, более высокий уровень. Учитывая обнаруженное нами влияние исследуемых гликолей на биогенные нейромедиаторы, есть основание ожидать изменения в состоянии функциональной активности внутриклеточных медиаторов (цАМФ и цГМФ).

Эксперименты показали, что вещества в дозе 1/100 ДЛ₅₀ повышали в плазме содержание цАМФ и снижали – цГМФ (табл.3). Результаты исследований позволяют сделать вывод о структурно-метаболическом нарушении медиаторной регуляции клеточных единиц под влиянием ПОПГ-502-2-10, ПОПГ-202 и ПОЭГ-402.

Таблица 3
Влияние гликолей на содержание цАМФ и цГМФ в плазме крови белых крыс в подостром опыте ($M \pm m$, 1/100 ДЛ₅₀)

Вещество	цАМФ	цГМФ
Контроль	112,40±10,24	9,12±0,43
ПОПГ-502-2-10	183,4±20,6*	4,50±0,30*
ПОПГ-202	169,8±17,2*	5,15±0,27*
ПОЭГ-402	176,2±14,5*	6,20±0,35*

Примечание: содержание выражено в пмоль/мл; * - $p < 0,05$ относительно контроля.

Выводы

Исследуемые гликоли ПОПГ-200, ПОЭГ-402 и ПОПГ-502-2-10 в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ вызывают глубокую перестройку систем регуляции метаболических процессов и нейромедиаторных систем, обеспечивающих гомеостатическую функцию в условиях адаптации организма при субтоксическом воздействии ксенобиотиков, что лежит в основе формирования структурно-метаболических нарушений со стороны органов, систем и функций организма.

Литература

1. Бабийчук Г.А., Шифман М.И. Нейрохимические процессы в центральной нервной системе. – Киев: Наукова думка, 1989.-136с.

2. Денисов В.М., Рукавишников С.М., Жуков В.И. Биохимия миокарда, поврежденного адреналином. –Харьков: РИП «Оригинал»,1999.-183с.
3. Кухарь В.П., Луйко А.И. Химия биорегуляторных процессов. – Киев: Наукова думка, 1991.-367с.
4. Кучеренко Н.Е., Германюк Я.Л., Васильев А.Н. Молекулярные механизмы гормональной регуляции обмена веществ. – Киев: Высшая школа, 1986. -247с.
5. Endo J., Ogura J. Separation of biogenic amines in rat brain on a phosphorylated cellulose column // Europ. J. Pharmacol., 1973. - № 21. –P.293-298.
6. Schlupf M., Liichtensteiger W., Langemann H. A fluorimetric micromethod for the simultaneous determination of serotonin, noradrenalin and dophamine in milligram amounts of brain tissue // Biochem. Pharmacol., 1998. – Vol. 23. – P.2437-2446.

Summary

STATUS OF PROCESSES OF NEUROHUMORAL REGULATION IN WHITE RATS UNDER THE EFFECT OF GLICOLES IN THE SUBTOXIC EXPERIMENT

Zaytseva O.V., Pavlicheva S.V.

Key words: xenobiotic, neurohumoral regulation, biogenic monoamines, cyclic nucleotides, Wistar's white rats.

It was studied effect of glicoles POPG-202, POEG-402, and POPG-502-2-10 on white rats on level of parameters of neurohumoral regulation processes. Contents of biogenic monoamines and their predecessors in liver and brain, cyclic nucleotides in blood plasma are investigated. It was established xenobiotics in doses 1/10; 1/100 LD₅₀ lead to great reorganization of metabolic processes regulation systems and neurotransmitter systems which ensure the homeostatic function in conditions of organism adaptation in the subtoxic effect.

Kharkiv State Medical University, Kharkiv

Матеріал надійшов до редакції 30.12.07.

© Расін А.М.

УДК 616.12-008.331.1+[616.13-004.6]:615.2

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МОНОЦИТІВ/МАКРОФАГІВ КРОВІ ЧОЛОВІКІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА РІЗНИМИ ГЕНЕТИЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ГЕНУ PPAR γ

Расін А.М.

ЦНДЛ Вищого державного навчального закладу України

«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В статті приведені результати досліджень апоптозу та функцій моноцитів/макрофагів крові чоловіків in vitro під впливом агоністів PPAR γ розіглітазона та аторвастатину, які свідчать про протизапальну активність рецепторів та більшої активності рецепторів у лиць з 12Ала аллелем.

Ключевые слова: моноциты, макрофаги, метаболический синдром, генетический вариант гена PPAR.

У ХХІ вік людство ввійшло з епідемією хронічної неінфекційної патології. Сотні мільйонів людей страждають на есенціальну артеріальну гіпертензію, атеросклероз, цукровий діабет, хронічне неспецифічне захворювання легенів. Ці захворювання визначають структуру смертності, інвалідизації і витрати на охорону здоров'я в розвинених країнах і на Україні. У основі цих захворювань лежать зміни способу життя, що відбулися впродовж ХХ століття [2].

Важливим досягненням на шляху пізнання патогенезу цих хвороб стало визнання їх єдності, наявності єдиної „передхвороби“, яку, на даний час, називають „метаболічним синдромом“ (МС). Наступним кроком було визнання провідної ролі хронічного запального процесу та змін імунної системи в розвитку МС [6].

Центральною ланкою імунної системи є мононуклеарні фагоцити, тож вони повинні відігравати важливу роль у розвитку хронічної неінфекційної патології, але досі молекулярні механізми цих процесів досліджені недостатньо [2].

Останніми роками бурхливо розвивалися уяви про роль у фізіології і патології людини ядерних транскрипційних факторів (ЯТФ) - групи внутрішньоядерних протеїнів, які одночасно керують ансамблем генів для здійснення певних функцій. Встановлена провідна роль одного з ЯТФ-рецепторів, які активують проліферацію пероксисом - гамма (PPAR γ), в подоланні інсулінорезистентності - основи МС. Є дані про важливу роль PPAR γ в фізіології і патології імунної системи, зокрема моноцитів/макрофагів, але вони недостатні для остаточних висновків [6].

Метою нашої роботи було дослідження in vitro основних функцій моноцитів/макрофагів (М/М) крові хворих на МС з різними варіантами поліморфного гену PPAR γ Про12Ала в умовах впливу на них стимуляторів PPAR γ з класу тиа-

золінодіонів - розіглітазону (РГ) та статинів - аторвастатину (АСТ).

Матеріали та методи дослідження

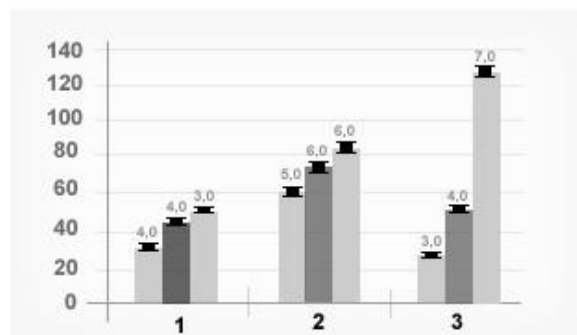
Матеріалом дослідження служила кров 24 чоловіків у віці 40-65 років, середній вік 53 \pm 5 років, що знаходилися в терапевтичному або пульмонологічному відділеннях 1 міської клінічної лікарні м. Полтави, у яких спостерігалось поєднання підвищеного індексу маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м², АГ (А/Т>140/90 мм рт. ст.), загального холестерину >6,2 ммоль/л, тригліцеридів плазми крові > 1,8 ммоль/л і зниження холестерину ЛПВЩ <0,9 ммоль/л, що відповідало модифікованим критеріям діагностики метаболічного синдрому Американської асоціації ендокринологів [7]. Кров для дослідження апоптозу моноцитів брали у хворих при цілком задовільному стані, перед випискою із стаціонару, де вони знаходилися з приводу загострення ІХС (16 чоловік) або ХОЗЛ в поєднанні з ІХС (8 чоловік). Перед узяттям крові хворі протягом 24 годин не приймали ніяких медикаментів. Попередніми дослідженнями, проведеними за нашою участю в лабораторії І.П. Кайдашева [6], були встановлені генотипи досліджених за поліморфізмом Про12Ала, що дозволило розділити їх на три групи: Про12Про (9 осіб), Про12Ала (10 осіб) та Ала12Ала (5 осіб). В подальшому дослідженні проводилося порівняння результатів в цих трьох групах. Суспензію мононуклеарів одержували з 10 мл крові шляхом нашарування в скляних пробірках 2 мл крові в співвідношенні з фосфатно-сольовим буфером рН 7,2-7,4 1:1 на градієнт густини фікол-верографіну (D=1.077). Кільце, що містить мононуклеари, збирали, переносили в пробірки, центрифугували 15 хвилин при 1500 об/хв., двічі промивали розчином Хенкса і ресуспензували. Інкубували при 37°C протягом 1 години з додаванням 1,8% розчину декстрану

(Fluka) у співвідношенні 2:1 з подальшим двократним відмиванням фізіологічним розчином (0,15 М натрію хлориду) і ресуспензуванням клітин [3]. Для подальших досліджень суспензію кліток $3-4 \times 10^6$ /мл інкубували в середовищі RPMI-1640 (Gibco BRL) з додаванням 10% ембріональної телячої сироватки (BioMark), 10 mM Нерес (Sigma US) і 100 мкг/мл гентаміцину сульфату (ГНЦЛС, Україна) при 37°C 24 години. Відповідно до задач роботи в кожній порції крові досліджували рівень апоптозу моноцитів/макрофагів морфологічним методом із забарвленням фарбником Май-Грюнвальд з дофарбуванням по Романовському-Гимза, а також флуоресцентним фарбником Hoechst, активність фагоцитозу по поглинанню частинок латексу за [3], НСТ-тест (утворення гранул формазану при додаванні нітросинього тетразолію) за [1], продукцію фактору некрозу пухлин -альфа (ФНП- α) ФНП- α визначали в супернатанті імуноферментним методом за допомогою «Тесту для кількісного визначення фактора некрозу пухлин -альфа» фірми «Укрмедсервіс» (Донецьк). Для цього після стандартизації суспензії з неї відбиралися по 100 мкл для кожного з перерахованих нижче досліджень. Функції моноцитів вивчали відразу після їх виділення (свіжовиділені), через 18-24 години інкубації в живильному середовищі (контроль), після додавання розчинників: розіглітазону - діметилсульфоксиду (ДМСО, х.ч., фірми «Химреактив», Донецьк) і аторвастатину - метанолу (М, х.ч., фірми «Реагент», Харків) і, нарешті, після додавання аторвастатину («Storvas», фірми «Ranbaxy», Індія) в трьох дозах 0,1, 1 і 10 мкмоль/л і розіглітазону («Rosiglitazone», фірми ClaxoSmithKline, США) в дозах: 10 – 30 – і 100 мкмоль/л. Всього, таким чином, з кожної крові одержували 10 проб. Дози, терміни інкубації і розчинники підбиралися, виходячи з даних, що є в літературі [8]. Достовірність відмінностей між показниками в групах оцінювали по 1-критерію. Використовували комп'ютерну програму «STATISTICA», США для попарно зв'язаних варіант. Відмінності вважалися значущими при вірогідності випадковості (p) менше 5%.

Результати та їх обговорення

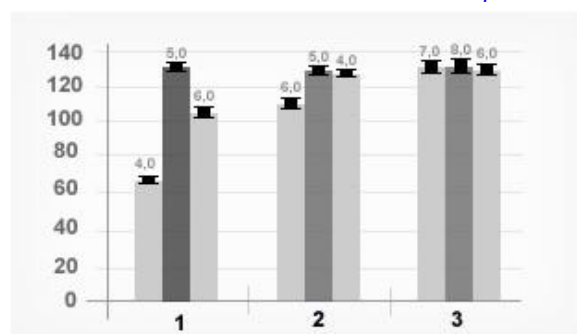
Вивчення апоптозу М/М крові осіб з метаболічним синдромом і різними генотипами гену PPAR γ Про12Ала виявило вищий рівень апоптозу у осіб з алелем 12Ала при дії, як АСТ, так і РГ (рис. 1, 2). Але якщо дія АСТ була одного напрямку при всіх застосованих дозах, то РГ діяв більше на М/М осіб з генотипом 12Ала тільки в малій та середній дозах. Найбільша доза РГ однаково діяла на М/М, отримані від осіб з різними генотипами PPAR γ .

Рисунок 1
Вплив аторвастатину на апоптоз моноцитів (сумарний показник інтенсивності фрагментації ядер і конденсації хроматину). Забарвлення флуоресцентним фарбником Hoechst.



Примітки: на рисунку представлене перевищення інтенсивності апоптозу М/М після додавання аторвастатину (%) понад рівнем апоптозу при додаванні розчинника (контроль). Тут і надалі: 1 група стовпців - генотип Про12Про, 2 - генотип Про12Ала, 3 - генотип Ала12Ала. У кожній групі стовпців: 1 стовпець - доза аторвастатину - 0,1 мкмоль/л, 2 - 1,0-мкмоль/л 3-10 мкмоль/л. Ф-відмінності з показником в групі Про12Про значущо ($p < 0,05$).

Рисунок 2
Вплив розіглітазону на фрагментацію ядер моноцитів/макрофагів крові (забарвлення по Май-Грюнвальд).



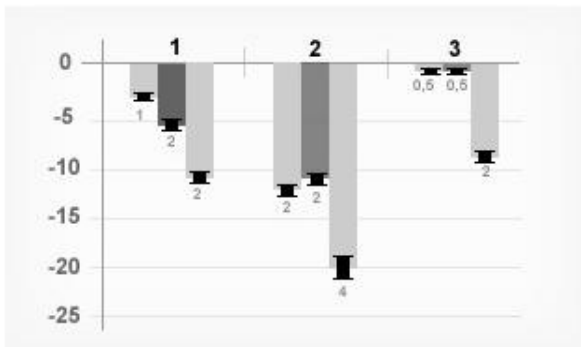
Примітки: на рисунку представлене перевищення інтенсивності апоптозу М/М після додавання розіглітазону (%) понад рівнем апоптозу при додаванні розчинника (контроль).

Найважливішими зі встановлених в даному дослідженні фактів є збільшення інтенсивності апоптозу моноцитів/макрофагів під впливом двох різних по структурі і механізму дії агоністів PPAR γ , а також істотні відмінності в інтенсивності цієї дії у осіб з різними генотипами цих рецепторів.

При дослідженні киснеутворюючої функції М/М за допомогою НСТ-тесту нами одержані дані, подані на рисунках 3 та 4.

З даних, представлених на діаграмі 3, видно, що розіглітазон знижує цю функцію М/М всіх генотипів. Найбільш виражена дія розіглітазону відносно М/М, одержаних від осіб з генотипом Ала12Ала.

Рисунок 3
Вплив розіглітазону на кислородутворюючу функцію моноцитів/макрофагів

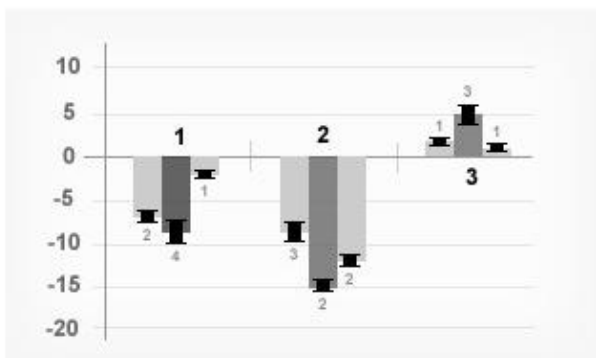


Примітка: на рисунку представлений відсоток зниження середнього цитохімічного коефіцієнту при дії розіглітазону.

На рисунку 4 представлені порівняльні дані про зміни СЦК при дії аторвастатину. З представлених даних виходить, що аторвастатин викликає зниження СЦК тільки в малій та середній дозах і лише в групі М/М, одержаних від осіб з 12Ала алелем. Одержані дані свідчать про зниження під впливом аторвастатину киснеутворюючої функції моноцитів/макрофагів.

Утворення активних форм кисню є найважливішою функцією моноцитів/макрофагів. Пригнічення цієї функції агоністами PPAR γ , також як посилення ними процесів апоптозу, свідчить про їх протизапальну активність. У здійсненні цього ефекту спостерігається більш складна залежність між дозами і ефектом, чим це спостерігалось при вивченні апоптозу. Так, найбільша із застосованих доз розіглітазону надавала менший ефект, ніж мала і середня дози. У цьому може відображатися складний характер впливу PPAR γ на перебіг обмінних процесів. Разом з описаними в розділі 4 результатами вивчення впливу агоністів PPAR γ на апоптоз моноцитів/макрофагів, дані, одержані при дослідженні їх впливу на утворення активних форм кисню, на наш погляд, свідчать про їх значну протизапальну активність.

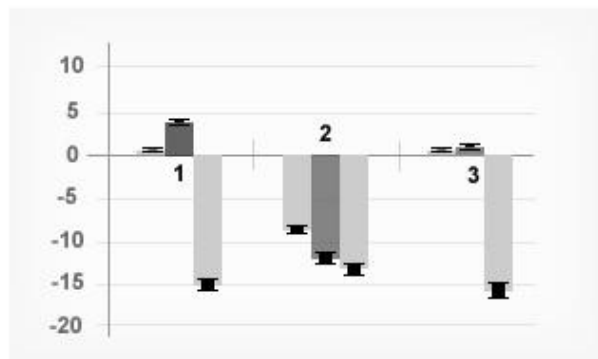
Рисунок 4
Порівняльні дані про зміни СЦК при дії аторвастатину



Примітка: на рисунку представлені зміни СЦК в % при дії аторвастатину.

На рисунках 5 і 6 представлені дані про зміну фагоцитарної функції М/М при дії АСТ та РГ. Порівняльні дані, представлені на рисунку 5, свідчить про те, що найбільші зміни фагоцитозу при всіх застосованих дозах АСТ спостерігаються в групі Ала12Ала і при застосуванні 10 мкмоль/л препарату (-38%).

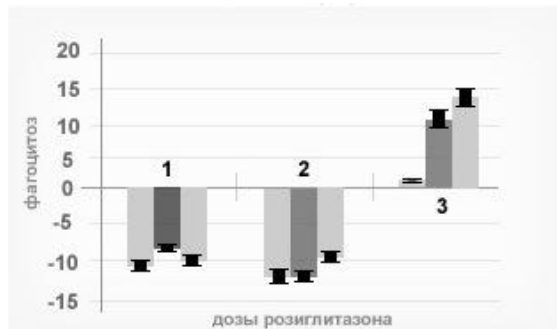
Рисунок 5
Вплив аторвастатину на фагоцитоз моноцитів/макрофагів



Примітка: на рисунку приведено відношення показника індексу фагоцитозу в % при додаванні аторвастатину до такого в контролі (при додаванні метанолу).

Дані, представлені на рисунку наочно демонструють залежність впливу розіглітазону на фагоцитоз М/М від застосованої дози препарату. Малі і середні дози* викликають зниження, а великі - або не впливають (у групах з наявністю 12 Про алеля), або викликають збільшення індексу фагоцитозу М/М в групі монозигот по 12 Ала алелю.

Рисунок 6
Вплив розіглітазону на фагоцитоз моноцитів/макрофагів



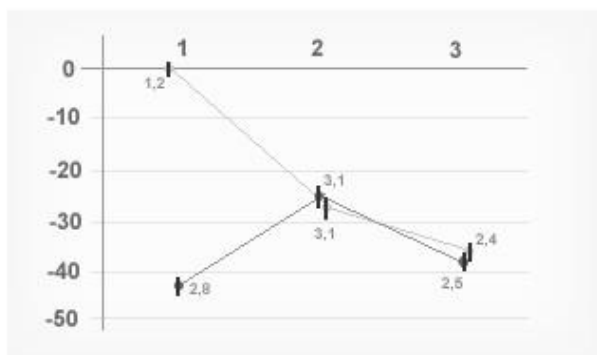
Примітка: на рисунку представлено відношення показника індексу фагоцитозу (%) при додаванні розіглітазону до такого в контролі (при додаванні ДМСО).

Одержані в даному дослідженні результати свідчать про те, що агоністи PPAR γ надають переважно гальмуючий вплив на процес поглинання М/М частинок латексу. Проте, є істотні відмінності в реакції М/М на різні дози, аж до протилежного по напрямку ефекту дози в 100 мкмоль/л розіглітазону, і генотипові особливості

цієї реакції, істотно більш виражену в осіб з наявністю алелю 12Ала. Це, на наш погляд, може вказувати на участь PPAR γ лише в загальному енергетичному забезпеченні цієї реакції, вектор якої визначається іншими чинниками.

З даних, представлених на рисунку 7, видно, що, незалежно від генотипів обстежених осіб, обидва агоніста PPAR γ , викликають зниження секреції моноцитами/макрофагами ФНП- α . При цьому розіглітазон мав більш виражений ефект, знижуючи секрецію ФНП- α на 48%. Аторвастатин знижував секрецію ФНП- α на 30%.

*Рисунок 7
Порівняльна оцінка впливу PPAR γ на секрецію моноцитами/макрофагами ФНП- α*



Примітка: на рисунку крапками позначений відсоток зниження секреції ФНП- α . Верхня крива - при дії аторвастатину, нижня - при дії розіглітазону. Перша крапка - в групі з генотипом Про12Про, 2 - Про12Ала, 3- Ала12Ала.

Передумовою цієї роботи служили дані про ключову роль мононуклеарної фагоцитарної системи в розвитку хронічного запалення, яке, за сучасними даними, є основою провідної неінфекційної патології людства в розвинених країнах [2]. Було показано, що при розвитку метаболічного синдрому макрофаги акумулюються у великій кількості в жировій тканині [11]. Далі було встановлено, що вони активно експресують PPAR γ , і ці рецептори виконують важливу роль в їх функціях [6].

Зокрема, було встановлено, що деякі агоністи PPAR γ , знижують продукцію ФНП- α і інших прозапальних цитокінів [9].

Як методичний підхід до рішення поставлених задач було вибрано дослідження впливу на апоптоз і функції М/М двох різних по структурі і механізмі дії агоністів PPAR γ : розіглітазону і аторвастатину.

Розіглітазон є синтетичним лігандом-активатором PPAR γ з класу тiazолідінодіонів. Препарати цієї групи зв'язуються з відповідним доменом рецептора, що викликає зміну третинної структури (конформації) рецептора, відщеплювання корепресора і приєднання коактиватора. Активовані рецептор з'єднується з іншим

ядерним білком - RXR-рецептором і цей димер приєднується до ДНК і управляє транскрипцією багатьох генів. Таким чином, вивчався вплив агоніста, безпосередньо діючого на PPAR γ , хоча є повідомлення про ефекти препаратів цього класу, не пов'язаних з впливом на PPAR γ [6].

Одержані в цьому дослідженні дані дозволили нам вивчити вплив агоністів PPAR γ на моноцити/макрофаги, отримані від осіб з різними генотипами гену цього рецептора.

Основним результатом досліджень із застосуванням розіглітазону, на наш погляд, є дані про значне збільшення інтенсивності апоптозу моноцитів/макрофагів під його впливом. Найбільший ефект мав місце відносно М/М, одержаних від осіб з алелем 12Ала, (63-87%) і генотипом Ала12Ала (82-101%). У осіб з генотипом Про12Про цей показник складав 47-75%, тобто був на 16-26% менше.

У доступній літературі є обмежена кількість даних про вплив агоністів PPAR γ на апоптоз і функції моноцитів/макрофагів.

Вперше Chinetti і співавт. [6] показали, що PPAR α і PPAR γ експресуються в моноцитах/макрофагах крові людей. PPAR α присутній вже в не диференційованих моноцитах, а PPAR γ з'являється тільки в процесі диференціації моноцитів в макрофаги.

Обидва рецептори транскрипційно активні після стимуляції лігандами, але тільки PPAR γ викликає апоптоз неактивних диференційованих макрофагів, як це показує фарбування TUNNEL-методом і виявлення активних протеолітичних суб'єдинець каспази-3. В той же час, ліганди обох типів рецепторів викликають апоптоз активованих фактором некрозу пухлин-альфа і інтерфероном-гама макрофагів. ТЗД активують апоптоз астроцитів і В-лимфоцитів ендотеліальних і синовіальних клітин і різних пухлинних клітин: гепатокарциноми і раку грудей [6].

У доступній літературі ми не знайшли даних про вплив поліморфізму PPAR γ Про 12 Ала на проапоптотичну дію тiazолідінодіонів відносно макрофагів.

Вперше знайдений нами факт, що розіглітазон в різному ступені активував апоптоз моноцитів/макрофагів з різними генотипами PPAR γ , ми вважаємо одним з доказів його впливу на апоптоз, саме, через PPAR γ , а не прямим впливом на Bcl-2.

Одержані дані строго свідчать про значну протизапальну активність розіглітазону, що дає підстави для його використання, як профілактичного і лікувального засобу при захворюваннях, асоційованих з хронічними запальними процесами. Вони також свідчать про необхідність враховувати генотипічні особливості PPAR γ .

Аторвастатин є представником групи статинів - інгібіторів 3-гідроксиметилглутаріл-КоА-

редуктази (ГМГ-КоА). Основним його ефектом є зниження біосинтезу холестерину.

Протизапальна дія статинів встановлена рядом дослідників [10]. Ліки цього класу зменшують ризик коронарної хвороби серця і інсульту, у великій мірі не тільки завдяки модуляції ліпідів крові. Очевидно, що статини мають також інші механізми дії. Зміни функції ендотелію, стабілізація тромбоцитів, запобігання тромбоутворенню і протизапальні ефекти, називають «плейотропними» ефектами. Плейотропні ефекти вказують на те, що терапевтичний потенціал статинів, можливо, значно ширше за гіпохолестеринемічну дію і статини можуть застосовуватися при інших станах, як наприклад трансплантація, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит і хвороби нирок. Експериментальні і клінічні дані свідчать про цей потенціал статинів, але необхідні подальші дослідження для повного обґрунтування можливості їх терапевтичного застосування [10]. У зв'язку з цим вивчення впливу аторвастатину на функції і апоптоз моноцитів/макрофагів крові має самостійне значення.

При вивченні його впливу на апоптоз ММ ми встановили, що аторвастатин, як і розіглітазон, збільшує їх апоптоз. Найбільшою мірою це спостерігається в групі з генотипом Ала12Ала (на 32-113%), менше в групі Про12Ала (на 64 -78%) і в найменшій мірі в групі Про12Про (на 26-38%).

Можливий механізм проапоптотичної активності статинів у світлі останніх досліджень в цій області може розглядатися з наступних позицій: відомо, що ГМГ-КоА-редуктаза каталізує конверсію 3-ГМГ-КоА в мевалонат - ключову реакцію в синтезі холестерину. Утворені надалі з мевалоната метаболіти, зокрема, геронілгероніл пірофосфат і фарнезил пірофосфат, регулюють посттрансляційну модифікацію (преніляцію) багатьох білків, включаючи ГТФ-зв'язуючі протеїни Ras і Rho, які виконують важливу роль в проліферації, диференціації і апоптозі клітин [9].

Таким чином, одержані нами дані підтверджують нечисленні відомості про проапоптотичну дію глітазонів. Новими є дані про такий же ефект аторвастатину і відмінності в реакції* на агонисти PPAR γ в залежності від генотипу цього рецептора з більш вираженим ефектом у макрофагів з 12Ала алелем цього гену.

Як показали наші дослідження, аторвастатин і розіглітазон знижують кислородпродукуючу функцію М/М, про що свідчать дані тесту з нітросинім тетразолієм і вивчення інтенсивності хемілюмінесценції.

Розіглітазон знижував середній цитохімічний коефіцієнт в групах з різними генотипами на 13-20%. Аторвастатин - на 9 -13%. При цьому, в групі з наявністю 12Ала алелю це зниження було більшим на 15-25%, ніж в групі з генотипом Про12Про.

Активація PPAR γ оксидом азоту, сиглітазоном і натуральними агоністами приводила до зниження споживання М/М кисню і утворення в них супероксидних радикалів (респіраторного вибуху).

При вивченні фагоцитарної функції моноцитів/макрофагів (поглинання частинок латексу) виявлено, що аторвастатин в дозі 10 мкмоль/л знижував цю функцію, в середньому, на 34-39%. Розіглітазон знижував її тільки в малій і середній дозі на 26-38%. Це зниження було більшим у М/М в групі з алелем 12Ала на 5-10% в порівнянні з групою Про12Про.

У доступній літературі ми не знайшли даних про вплив агоністів PPAR γ на поглинання частинок латексу. Таким чином, ці дані є новими. Вони, як і відомості про зниження під впливом агоністів PPAR γ продукції М/М активних форм кисню є свідомством протизапальної активності PPAR γ . Молекулярні механізми поглинання чужорідних частинок вельми складні і включають функції хемотаксиса, адгезії, Г-актинзалежного руху і утворення фаголізосом. Роль PPAR γ в здійсненні кожного з цих процесів практично не вивчена.

Відомо, що глітазони і статини збільшують експресію CD 36 - основного рецептора мембрани, відомого ще як БАТ (fatty acidtranslocase), відповідального за поглинання жирних кислот з довгим ланцюгом, холестерину і окислених ліпопротеїдів. Завдяки цьому макрофаги активно поглинають окислені ліпопротеїди низької густини.

Показано, що альвеолярні макрофаги експресують PPAR γ . Під впливом агоністів цих рецепторів, як натуральних, так і синтетичних, значно знижується продукція прозапальних цитокінів, збільшується експресія CD36 і поглинання апоптозованих нейтрофілів. Таким чином, PPAR γ можуть і пригноблювати і стимулювати поглинання чужорідних частинок в залежності від їх походження.

Нами встановлено, що аторвастатин і розіглітазон знижують продукцію ФНП- α моноцитами/макрофагами практично однаково в групах з 12Ала алелем на 27-39%. У групі Про12Про зниження спостерігалось тільки при дії розіглітазону. Ці дані, на наш погляд, ще раз демонструють велику чутливість ММ з алелем 12 Ала до агоністів PPAR γ .

Одержані в нашому дослідженні дані свідчать про протизапальну активність PPAR γ , які реалізуються, принаймні, частково через придушення прозапальної активності моноцитів/макрофагів. Ця активність більш виражена у поліморфного варіанту гену PPAR γ - 12Ала алелю.

Аналіз всіх даних, що є в літературі, і результатів власних досліджень приводить нас до висновку про те, що активація мононуклеарної фа-

гоцитарної системи під впливом зовнішніх і внутрішніх стресових чинників, дійсно, є ключовою ланкою в розвитку метаболічного синдрому і системного запального процесу.



Рисунок 8.
Імунологічні і клінічні сліdstва активації PPARγ

Гальмування розвитку метаболічного синдрому, атеросклерозу, артеріальної гіпертонії, цукрового діабету 2 типу, ІХС, ІХМ і т.п.

Висновки

Агоністи PPARγ активують апоптоз М/М, зменшують продукцію їми активного кисню, фагоцитоз та ФНП-α (рис. 8). Це додає нових даних до твердження, що PPARγ є чинником саморегуляції, протидіюючим розвитку запалення і інсулінорезистентності.

Одержані нами дані свідчать про те, що особи з різними генотипами PPARγ в різному ступені реагують на аторвастатин. Зокрема, особи з 12Ала алелем більш чутливі до протизапальної

дії цього препарату, ніж особи з генотипом Про12Про. Це може бути використано надалі при виборі протизапальної терапії в різних клінічних ситуаціях. Поліморфізм PPARγ2 а саме, наявність 12Ала алелю, є генетичним чинником, обумовлюючим більшу стійкість до чинників ризику розвитку хронічного запалення і метаболічного синдрому.

Література

1. Герасимов Й. Г., Калуцкая О. А. Кинетика реакции восстановления нитросинего тетразолия нейтрофилами крови человека // Цитология.- 2000.-Т. 42.-№2.-С. 160 - 165.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология // Одесса. «АстроПринт».-1999.- 602 стр.
3. Кайдашев І.П., Ножинова О.А., Рябенко В.В. Необхідність комплексного підходу до вивчення апоптозу лімфоїдних клітин // Імунологія та алергологія.- 2000.-М-4.- С. 9-15.
4. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике // М. Наука.-1990.-С. 91-101
5. Митерева Д.Е., Агафонов В.Е. Модификация метода хемилюминисцентного анализа для оценки активности фагоцитов цельной крови сенсибилизированных животных // Клини. лаб. диагностика.- 2004.- №3.-С. 47-50.
6. Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С.. Пероксисом пролифератор- активирующие рецепторы й их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии й хроническом обструктивном заболевании легких. //Український терапевтичний журнал.-2006.- №2.- С.100-108.
7. Einhorn D., Reaven G.M., Cobin R.H., et al American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome//Endocr. Pract...-2003.-V.9.-P.237-252.
8. Jiang C., Ting A.T., Seed B. PPAR-γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines//Nature.-1998.- V.391.-P.82.
9. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease//N Engl J Med.-2005.-V.352.-P.29-38.
10. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent events (CARE) Investigators//Circulation.- 1998.-V.98.-P.839-844.
11. Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages/Veillard N.R. et al.//Atherosclerosis.-2005.-V.10.-P.15.

Summary

FUNCTIONAL STATE OF MENS WITH METABOLIC SYNDROME BLOOD MONOCYTES/MAKROPHAGES WITH DIFFERENT GENETIC VARIANTS OF PPAR GENE

Rasin A.M.

Key words: monocytes, macrophages, metabolic syndrome, genetic variants of ppar gene.

In the article are resulted apoptosis and functions of monocytes macrophages of blood of men in vitro under influence of agonists of PPAR rosiglitazone and atorvastatine, which testify the contra inflammatory activity of receptors and greater activity of receptors at persons with 12Ала allele.

Central research laboratory of UMSA

(Head. prof. I.P. Kaydashev)

Ukrainian Ministry of the Health Public Service,

Ukrainian Medical Stomatological Academia,

Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 30.12.07.

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Іщейкін К.Є.

УДК 616.5-002.2-053.2(477.53)

ОСОБЛИВОСТІ АЛЕРГІЗАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ ТА ЕКЗЕМОЮ ДИТЯЧОЮ

Іщейкін К.Є.

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В данній статтє показано, что существуют отличия в патогенезе atopического дерматита и детской экземы, прежде всего связанные с участием иммуноглобулин-Е зависимых механизмов. Отличие в механизмах определяет и разные спектры кожной реактивности у этих пациентов, а уровень сенсибилизации должен учитываться при составлении диеты.

Ключевые слова: atopический дерматит, детская экзема, аллергия.

Алергічні захворювання є одними з найбільш розповсюджених хвороб серед населення взагалі, та серед дітей зокрема, і становлять велику медичну та соціальну проблему [1]. З алергодерматозів найбільша питома вага належить atopічному дерматиту (АД) та екземі дитячій [3].

Аналіз патогенезу цих захворювань дає змогу простежити спільність у генних (HLA) та імунних (Ig E) порушеннях, але з різними виявами запалення у шкірі [2, 5, 6].

Згідно сучасних уявлень, для atopії властивий дисбаланс між Th₁- і Th₂- клітинами, та відповідно різними цитокинами, які виробляють ці клітини, та внаслідок цього підвищений синтез Ig E. Зазвичай цей дисбаланс полягає в тому, що цитокини Th₂- типу (IL-4, IL-5, IL-13) утворюються у більш високих концентраціях, ніж цитокини Th₁-типа (інтерферон-γ) [8].

Для внутрішньоутробного періоду є характерним зсув імунної відповіді у бік Th₂- фенотипу, тому припускається, що саме в цей час може виникати алергічна сенсибілізація [7].

Треба також підкреслити важливість впливу факторів оточуючого середовища (екологічний стан, особливості харчування, матеріально-побутові умови, вплив інфекційних агентів та ін.), особливо в ранньому віці, на зміну балансів продукції цитокинів Th₂-типа.

Під впливом антигенного збудження, насамперед Т-ефекторів, посилюється клітинний метаболізм лімфоцитів та макрофагів, що призво-

дить до збільшення синтезу ц-АМФ і простагландинів [4], до зниження фагоцитарних властивостей макрофагів щодо антигену. Персистенція антигенного чинника збільшує кількість циркулюючих імунних комплексів, які осідають на ендотелії венул і недостатнього їх фагоцитоза.

На сьогодні відомо більш ніж 20 генів, які зазвичай відповідають тільки за певні симптоми проявів алергії, та визначають превалювання у клініці захворювання шкірної, або, наприклад, респіраторної патології.

Разом з тим, у більшості дітей з АД та екземою дитячою спостерігається етапність розвитку сенсибілізації та клінічних проявів в залежності від віку – так званий atopічний марш. В ранньому дитячому віці це АД, а в 5-6 років до нього приєднується бронхіальна астма. Відомо декілька основних маркерів atopії (обтяжений спадковий анамнез, підвищений рівень загального та алерген-специфічного Ig E, профіль цитокинів продукуємих Т-клітинами, співвідношення інтерферонів, шкірні проби з різними групами алергенів та ін.), визначення яких при постійному диспансерному спостереженні дітей груп ризику розвитку алергічних захворювань, допоможуть розробці диференційованих схем профілактики загострень.

Метою цієї роботи було встановлення atopічної природи при АД та екземі дитячої шляхом проведення специфічної діагностики за допомогою виявлення причини – важливих алергенів,

побутових, епідермальних, харчових, пилкових та аналіз відповідної нозології.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилося 47 хворих дітей та підлітків серед яких у 24 пацієнтів було діагностовано atopічний дерматит, а у 23 – екзему дитячу. Вік обстежених хворих коливався від 2 до 16 років. Діагноз atopічного дерматиту встановлювали за допомогою загально-визнаних критеріїв клінічно, а потім підтверджували наявністю підвищених рівнів імуноглобуліну Е. Рівень імуноглобуліну Е оцінювали за допомогою імуноферментного методу ("Хема", Російська Федерація). Діагноз екзему дитячої встановлювали з урахуванням даних анамнезу, клінічної картини дерматозу та результатів імунологічних досліджень.

Для специфічного алергологічного обстеження були взяті наступні групи алергенів — пилкові: дерева (міх), злаки (міх), бур'яни (міх); побутові: домашній пил (міх), пір'я подушки, бібліотечний пил; епідермальні: кліщ, кішка, собака; харчові: молоко (протеїн), молоко (казеїн), яйце (білок), яйце (жовток), м'ясо курки, м'ясо яловичина, м'ясо свинина, крупа рисова, крупа греча-

на, крупа вівсяна, крупа ячмінна, крупа манна, морква, капуста, томати, буряк, горох, квасоля, борошно пшеничне, борошно житнє, короп. Використовували набори алергенів виробництва ТОВ «Імунолог», Україна, м. Вінниця. Із шкірних проб, які проводили не раніше ніж через 4 тижні після загострення (рефрактерний період), ми обрали скарифікаційні, тому що вони мають досить високу специфічність та легко переносяться навіть дітьми раннього віку. На шкіру хворого наносили невелику кількість антигену, попередньо зробивши подряпину до 5 мм, чим викликали розвиток алергічної реакції в мініатюрі. Реакцію відмічали через 20 хвилин та оцінювали її інтенсивність шляхом заміру вогнища гіперемії в мм.

Результати та їх обговорення

Усі діти, які склали групу спостереження, були обстежені клінічно, був зібраний спадковий, алергологічний анамнез, досліджений вміст Ig E в сироватці крові та проведені шкірні скарифікаційні проби.

Середній вік хворих на atopічний дерматит складав $10,1 \pm 4,1$ років, хворих на екзему дитячу – $11,7 \pm 4,2$ роки.

Таблиця 1
Вміст Ig E у дітей, хворих на АД та екзему дитячу

Показники, що вивчали	Показники в групі хворих на atopічний дерматит (n=24)	Показники в групі хворих на екзему дитячу (n=23)
Концентрація імуноглобуліну Е	$592,05 \pm 90,29^*$	$72,12 \pm 9,81$

* $p < 0.05$

Як видно з таблиці 1 рівень Ig E в групі хворих на atopічний дерматит у 8 разів більше ніж в групі хворих на екзему дитячу, що доводить наявність atopії та підтверджує правильність встановлення діагнозу atopічного дерматиту. Як демонструють дані наведені в таблиці 2, всі діти мали 100% реакцію на гістамін та негативну на контрольний розчин, що доводить наявність достатньої шкірної реактивності та валідує результати шкірних проб. Аналіз результатів шкірних проб за групами алергенів виявляє певні відмінності між хворими на atopічний дерматит та дитячу екзему. Так, пацієнти хворі на atopічний дерматит мали більш часто позитивні шкірні тести на пилкові (дерева, злаки, бур'яни) та побутові (домашній пил, пір'я, бібліотечний пил) алергени. Дещо інші показники спостерігались при проведенні реакцій з епідермальними алергенами. Серед перелічених груп алергенів найбільша частота сенсibilізації спостерігалась для побутових алергенів.

Аналіз показників шкірних проб з харчовими алергенами довів їх надзвичайну частоту серед пацієнтів з atopічним дерматитом. Найбільша частота спостерігалась для алергенів білків молока корови ($75,6 - 78,3\%$), м'яса курки ($95,65\%$),

моркви ($76,95\%$), томатів ($78,26\%$), білку та жовтку яєць ($75,65$ та $65,2\%$ відповідно). Найнижчий рівень сенсibilізації виявлений для алергенів яловичини ($4,35\%$), капусти ($4,35\%$), рисової крупи (13%), квасолі та гороху (по 20%). Ці дані добре узгоджуються із даними літератури та на сучасному етапі можуть бути використані під час формування раціонів для дітей хворих на atopічний дерматит.

Звертає на себе увагу, що рівень позитивних шкірних проб на вивчені алергени був суттєво вищим серед дітей, хворих на atopічний дерматит. Ці дані підтверджують концепцію провідної ролі імуноглобулін Е - залежної сенсibilізації в патогенезі atopічного дерматиту.

В той же час, розвиток дитячої екзему переважно пов'язаний із не імуноглобулін Е - залежною сенсibilізацією. З цих позицій було проаналізовано наявність супутньої патології у дітей, хворих на atopічний дерматит: у 13 дітей відмічалась бронхіальна астма (понад 50%), у 9 – алергічний риніт (майже 40%). Це, по-перше, доводить atopічний анамнез, а по друге, віддзеркалює наявність так званого "atopічного маршу".

Таблиця 2
Інтенсивність шкірних проб у дітей, хворих на АД та екзему дитячу

Алергени	Показники в групі хворих на atopічний дерматит (n=24)	Показники в групі хворих на екзему дитячу (n=23)
<i>Пилкові:</i>		
дерева (міх)	13%	0%
злаки (міх)	8,7%	0%
бур'яни (міх)	13%	4%
<i>Побутові:</i>		
домашній пил (міх)	47,83%	32%
пір'я подушки	42%	17%
бібліотечний пил	34,78%	28%
<i>Епідермальні:</i>		
кліщ	13%	0%
кішка	4,35%	8%
собака	4,35%	4%
<i>Харчові:</i>		
молоко (протеїн)	78,3%	14,2%
яйце (білок)	75,65%	16%
яйце (жовток)	65,2%	24%
м'ясо курки	95,65%	48%
м'ясо яловичина	4,35%	0%
м'ясо свинина	21,74%	14%
крупа рисова	13%	4%
крупа гречана	56,7%	14%
крупа вівсяна	60,85%	22%
крупа ячмінна	43,48%	26%
крупа манна	68%	12%
морква	76,95%	14%
капуста	4,35%	20%
томати	78,26%	20%
буряк	30,43%	14%
квасоля	20%	2%
горох	20%	10%
борошно пшеничне	47,83%	18%
борошно житнє	34,78%	16%
короп	34,78%	12%
Гістамін	100%	100%
Контроль (негативний)	100%	100%

Таким чином, існують суттєві відмінності в патогенезі atopічного дерматиту та дитячої екземи, насамперед, пов'язані із участю імуніглобуліну Е – залежних механізмів. Різниця в механізмах визначає і різні спектри шкірної реактивності у цих пацієнтів.

Різниця в спектрах алергенів, які сенсibiliзують пацієнтів, повинні враховуватися при складанні раціонів харчування.

Література

1. Болотная Л.А., Королько Ю.В. Современные патогенетические аспекты atopического дерматита // Дерматология. Косметология. Сексопатология. - 2004.- № 3,4. - С.187-191
2. Іщейкін К.Є. Сучасний стан проблеми захворюваності на справжню екзему: питання етіології та патогенезу//Укр. журн. дерм., вен., косм. - 2006. - №3. - С.6-8.
3. Калужная Л.Д. Современная концепция повседневной терапии atopического дерматита //Укр. журн. дерм., вен., косм. - 2006. - №3. - С.56-60.
4. Кубанова А.А. Соотношение количественных и функциональных показателей субпопуляции лимфоцитов у больных экземой в зависимости от HLA- фенотипа// Вестн. дерматол. и венерол. - 1995. - № 10. - С. 41 – 43.
5. Федоров С. М., Кубанова А.А., Адо В.А. и др. Генетика и atopическая аллергия // Вестн. дерматол. и венерол. - 1996. - № 4. - С. 33-35.
6. Leung D.Y., Pathogenesis of atopіc dermatitis. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1999. - 104(1).- P.99-108.
7. Olsen A.B., Ellingsen A. R.Fischer H. et al. Atopіc dermatitis and associations to birth factors // BMJ. 1997.-Vol. 314 – P. 1003-1008
8. Shimada Y., Takehara K., Sato S. Both Th₁- and Th₂ chemokines (TARC/CCL 17, MDC/CCL22, and Mig/CXCL9) are elevated in sera from patients with atopіc dermatitis //J. Dermatol. Sci. - 2004. - Vol. 34(3). - P.201 - 208.

Summary

SPECIAL FETUSES OF ALLERGISATION OF CHILD'S ORGANISM BY ATOPICAL DERMATITIS AND CHILD ECZEMA

Ischeykin K.E.

Key words: atopic dermatitis, child eczeva.

It is stated, that there are important differences in the pathogenesis of atopic dermatitis and child eczema, mostly connected with the IgE-dependent mechanisms. Different ranges of the skin reactivity are defined by these differences and level of the skin sensitization must be considered during the diet make up.

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

Матеріал надійшов до редакції 28.02.07.

© Костіна В.М., Гольденберг Ю.М., Петров Є.Є., Настрога Т. В.
УДК [616.24-002.2:616.12-008.331.1]:612.11

ПОРУШЕННЯ ПЛАЗМОВОЇ ЛАНКИ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ, ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ І ЇХ ПОЄДНАННІ*

Костіна В.М., Гольденберг Ю.М., Петров Є.Є., Настрога Т. В.

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

Наличие сопутствующей гипертонической болезни значительно утяжеляет течение хронического обструктивного заболевания легких. При этом ухудшаются показатели плазменного звена реологических свойств крови, причем сочетанная патология усугубляет неблагоприятное состояние вязкозных свойств плазмы.

Ключевые слова: реологические свойства крови, хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) належить до числа найпоширеніших захворювань людини і є важливою медичною та соціально-економічною проблемою сучасності внаслідок зростання його розповсюдженості, інвалідності і економічних витрат [1,11,12,14]. На сьогодні в світі близько 600 мільйонів хворих на ХОЗЛ (в Україні майже 8 млн.). Поширеність ХОЗЛ в нашій країні серед дорослої популяції коливається в межах 4-6% [11,14]. За статистичними даними в Полтавській області близько 43636 хворих на ХОЗЛ серед дорослого населення.

Однією з головних неінфекційних пандемій у теперішній час є артеріальна гіпертензія, яка визначає структуру серцево-судинної захворюваності і смертності населення [5,8,9]. За останніми даними в Україні має місце зростання кількості хворих з ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) [3,8]. Розповсюдженість такої спільної патології коливається від 7% до 76% [3]. Поєднання обох захворювань ускладнює їх перебіг, лікування та прогноз. Слід зазначити, що в літературі містяться поодинокі роботи, щодо поєданого перебігу ХОЗЛ та ГХ, які в свою чергу містять чимало протиріч.

Тканинна гіпоксія при ХОЗЛ може призводити до порушення реологічних властивостей крові (РВК), спричиняючи розлади мікроциркуляції [1,3,4]. На сьогодні дослідження особливостей РВК є однією з маловивчених ланок патогенезу ХОЗЛ, особливо в осіб з поєднаною патологією [4]. Більше того, в літературі наведені дані лише про наявність зрушень еритроцитарно-

тромбоцитарної ланки РВК [5], тому це питання на сьогодні підлягає детальному вивченню.

Мета дослідження: визначити порушення плазмової ланки РВК при ХОЗЛ, ГХ і поєднаній патології.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 103 хворих віком від 20 до 74 років (в середньому $50,1 \pm 1,16$ років), серед яких було 54 (52,4%) чоловіки і 49 (47,6%) жінок. Вік чоловіків становив у середньому $51,9 \pm 1,72$ років, а жінок – $47,8 \pm 1,49$ років.

Із розробки виключені хворі з клінікоманіфестною ішемічною хворобою серця і особи із симптоматичною артеріальною гіпертензією.

Обстежені пацієнти були розподілені на 3 групи: перша (24 чоловік) склали особи з ХОЗЛ, другу (20 осіб) – з ГХ, третю (59 осіб) – із поєднанням ХОЗЛ і ГХ. У всіх випадках ГХ відповідала II стадії, за наявності гіпертензивного серця підтвердженого інструментально. Всі хворі на ХОЗЛ при виконанні бронходилатаційного тесту мали $ОФВ_1 < 15\%$ від початкового, $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 70\%$ і пред'являли скарги характерні для загострення хвороби.

Хворим виконували електрокардіографію (апарат "ЕКЦП – 02 Донікс", Росія), ехокардіографію (апарат "SIM 5000", Італія) і спірографію (автоматизований комп'ютерний комплекс "Кардіо+", Україна).

В'язкість плазми крові (ВП) визначали на ротачійному віскозиметрі «Low Shear-30» (Швейцарія) в діапазоні швидкостей зсуву $1,28-128 \text{ сек}^{-1}$.

* Робота є фрагментом НДР Донецького державного медичного університету за темою Міністерства науки і освіти: "Теоретичні та експериментальні дослідження багатокomпонентних міжфазних шарів і розробка методів міжфазної тензіометрії і реометрії для медичних досліджень" (номер державної реєстрації 03.07/00227).

Згідно із договором між Українською медичною стоматологічною академією (м. Полтава) і Донецьким медичним університетом ім. М.Горького фізико-хімічні дослідження сироватки крові виконані на базі останнього.

Дослідження динамічного поверхневого натягу сироватки крові проводилися за допомогою методу максимального тиску в бульбашці. Був використаний комп'ютерний адсорбційний тензіометр «MPT2-Lauda» (Німеччина). Результати надавалися у вигляді тензіограм - кривих залежності часу існування поверхні (t), на яких комп'ютер визначав точки, відповідно $t=0,01$ сек (ПН1), $t=1$ сек (ПН2) і $t=100$ сек (ПН3). Для визначення статичного (рівновісного) поверхневого натягу (ПН4 при $t \rightarrow \infty$) застосовували метод аналізу форми вісьсиметричних крапель (комп'ютерний тензіореометр «ADSA-Toronto», Канада). До додаткових переваг методу відноситься можливість вивчення у хворих дилатційних реологічних (механічних) характеристик адсорбційних шарів крові. В наших дослідженнях використовувалася швидка стресова деформація розширення поверхні (при $t=12000$ сек) з визначенням модуля в'язкоеластичності (ВЕ). Крім того, підраховували кут нахилу (КН) і фазовий кут (ФК) тензіореограм.

Для визначення біохімічних показників сироватки крові (сечовини, креатиніну, сечової кислоти, холестерину, тригліцеридів, кальцію, хлору, фосфору), які є сурфактантами або поверхнево-інактивними речовинами, використовували аналізатори "Cone-Progress" (Фінляндія), "Cone-Microlit" (Фінляндія) і "Vitalab-Flexor" (Нідерланди).

В якості контролю обстежено 31 практично здорових осіб (24 чоловіків і 7 жінок) віком від 17 до 70 років.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень проведена на персональному комп'ютері за допомогою варіаційного, кореляційного, регресійного, одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу за допомогою програми "Microsoft Excel" і "Statistica".

Результати та їх обговорення

У здорових людей показники ВП складають $1,62 \pm 0,022$ мПа·с, ВЕ – $33,7 \pm 1,13$ мН/м, ЧР – $127,8 \pm 3,52$ с, ПН1 – $71,9 \pm 0,10$ мН/м, ПН2 – $68,3 \pm 0,12$ мН/м, ПН3 – $58,2 \pm 0,25$ мН/м, ПН4 – $45,4 \pm 0,85$ мН/м, КН – $17,9 \pm 0,64$ мНм⁻¹с^{1/2}, ФК – $188,9 \pm 13,73$ мНм⁻¹с^{1/2}. Встановлений вплив ХОЗЛ на інтегральний стан плазмової ланки РВК (WR=2,30, $p=0,027$). При ХОЗЛ на 12% збільшується ВП ($S=3,48$, $p=0,001$), зменшується на 74% ВЕ ($S=21,94$, $p<0,001$), на 3% - ПН1 ($S=5,23$, $p<0,001$), на 7% - ПН2 ($S=12,36$, $p<0,001$), на 15% - ПН3 ($S=23,56$, $p<0,001$), на 20% - КН ($S=3,01$, $p=0,004$), в 3,9 раза – ФК ($S=14,76$,

$p<0,001$). Показники релаксації і рівновісного (статичного) поверхневого натягу сироватки крові у хворих на ХОЗЛ практично не відрізнялися від аналогічних у здорових людей.

Не виявлено залежності РВК від статі хворих (WR=1,68, $p=0,112$), тривалості ХОЗЛ (WR=1,18, $p=0,125$), обтяжливості спадковості по даному захворюванню (WR=0,70, $p=0,727$). Поєднання ГХ у хворих ХОЗЛ супроводжується підвищенням на 33% ВП ($S=2,24$, $p=0,028$) і зниженням на 20% ЧР ($S=2,50$, $p=0,015$).

Таким чином, артеріальна гіпертензія ускладнює зміни ВП, властиві ХОЗЛ. З тривалістю ХОЗЛ порушуються релаксаційні властивості крові ($D=2,16$, $p=0,049$), а зростання тяжкості захворювання супроводжується збільшенням ВП ($D=7,86$, $p=0,006$).

Ми вважаємо, що при ХОЗЛ параметри ВП $>1,9$ мПа·с ($>M+3m$ таких хворих) відображають тяжкість перебігу захворювання. Про це свідчить і проведений регресивний аналіз, згідно якому знайдена залежність ВП від ступеня вираженості ХОЗЛ ($R=+2,18$, $p=0,033$). У свою чергу, ВП не визначає тяжкості захворювання ($R=+1,87$, $p=0,066$). Відсутня залежність ВП і від тривалості патологічного процесу ($R=+1,25$, $p=0,217$).

На ВП впливає вміст в крові фосфору ($D=4,66$, $p=0,036$), на ВЕ – хлору ($D=2,95$, $p=0,005$), на ЧР – кальцію ($D=26,57$, $p<0,001$) і фосфоліпідів ($D=12,58$, $p=0,002$), на рівновісну міжфазну активність – хлору ($D=2,32$, $p=0,029$), кальцію ($D=2,17$, $p=0,040$), фосфоліпідів ($D=22,48$, $p<0,001$) і креатиніну ($D=2,09$, $p=0,045$).

Встановлено, що при ХОЗЛ показники ВЕ сироватки корелюють з рівнями в ній сечової кислоти ($r=-0,488$, $p=0,025$), тригліцеридів ($r=+0,533$, $p=0,013$) і фосфоліпідів ($r=+0,517$, $p=0,016$), ЧР – з рівнем С-реактивного протеїну ($r=-0,555$, $p=0,009$) і фосфоліпідами ($r=-0,611$, $p=0,003$), ПН2 – з тригліцеридами ($r=+0,534$, $p=0,013$) і фосфоліпідами ($r=+0,507$, $p=0,019$), ПН3 – з сечовиною ($r=+0,529$, $p=0,020$), ПН4 – з фосфором ($r=+0,614$, $p=0,003$), КН – з тригліцеридами ($r=+0,823$, $p<0,001$) і фосфоліпідами ($r=+0,635$, $p=0,006$), ФК – з кальцієм ($r=+0,488$, $p=0,025$) і фосфором ($r=-0,625$, $p=0,002$). Таким чином, ліпідні сурфактанти при ХОЗЛ визначають ВЕ, міжфазну активність при середніх термінах існування поверхні і КН тензіореограм, небілкові азотисті продукти – ВЕ і поверхневий натяг при тривалих термінах, а інсурфактантні електроліти – рівновісний (статичний) поверхневий натяг і ФК тензіореограм.

У наших дослідженнях визначено, що у хворих ГХ серед ліпідів лише вміст в крові тригліцеридів прямо корелював з КН ($r=+0,759$, $p=0,048$). Небілкові азотисті продукти (сечовина, креати-

нін) обернено співвідносилися з ЧР (відповідно $r=-0,584$, $p=0,009$ і $r=-0,519$, $p=0,023$) і ФК ($r=-0,477$, $p=0,039$ і $r=-0,629$, $p=0,004$), а концентрація креатиніну, крім того, була взаємопов'язана із поверхневим натягом при $t \rightarrow \infty$ ($r=+0,541$, $p=0,017$). Рівень кальціємії корелював з ПН1 і ПН2 (відповідно $r=-0,473$, $p=0,041$ і $r=-0,564$, $p=0,012$).

Коли ГХ перебігає на фоні ХОЗЛ, то параметри ПН1 ($t=0,01$ с) і ПН2 ($t=1$ с) корелювали не з рівнем кальцію в крові, а з рівнем хлору (відповідно $r=-0,567$, $p<0,001$ і $r=-0,517$, $p=0,001$). Незважаючи на приєднання артеріальної гіпертензії, як і у хворих з ізольованим ХОЗЛ, зберігалася кореляція рівнів сечової кислоти і фосфоліпідів з БЕ (відповідно $r=-0,351$, $p=0,028$ і $r=+0,327$, $p=0,042$), фосфоліпідів з ЧР ($r=-0,429$, $p=0,006$), ПН3 з сечовиною ($r=-0,454$, $p=0,006$). Необхідно підкреслити, що останній зв'язок, в порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ, має протилежну направленість.

Можна зробити наступний висновок: при ГХ виникають більш тісні кореляції показників плазмової ланки РВК з небілковими азотистими продуктами і рівнем кальціємії, а в випадках поєднання ГХ з ХОЗЛ, характерні для останнього зв'язки доповнюються співвідношення з параметрами хлоремії. Ми рахуємо, що при ГХ показники ЧР < 98 з ($< M-3m$ таких хворих) являються прогностично несприятливим критерієм перебігу захворювання, оскільки можуть відображати зниження азотовидільної функції нирок.

Таким чином, при ХОЗЛ порушення плазмової ланки РВК проявляються достовірним збільшенням (на 12%) ВП, зменшенням БЕ (на 74%), ПН1 (на 3%), ПН2 (на 7%), ПН3 (на 15%), КН (на 20%) і ФК (в 3,9 рази), що залежало від тривалості і тяжкості перебігу захворювання. Супутня ГХ супроводжувалося підвищенням ВП на фоні скорочення ЧР. РВК при ХОЗЛ і ГХ пов'язані з

рівнем в крові ліпідних сурфактантів, небілкових азотистих продуктів і неорганічних електролітів (поверхнево-інактивних речовин).

Література:

1. Амосова К.М., Конопльова Л.Ф., Карпович Л.Г. та інш. Стан плазмового гемостазу та гемокоагуляційної активності еритроцитів у хворих із судинними формами легеневої гіпертензії // Медичні перспективи. - 2000. - Т.5, №3. - С.14-17.
2. Бильченко О.С. Роль бактериальной инфекции и применение антибиотиков при обострении хронического бронхита // Врачебная практика. - 2003. - №1. - С.33-36.
3. Гуменюк Н.И., Лишневская В.Ю. Влияние ресорбиата на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом // Український пульмонологічний журнал. - 2003. - №3. - С.38-40.
4. Коваленко С.В. Зміни деяких реологічних властивостей крові у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень. // Український пульмонологічний журнал. - 2003. - №2. - С.202-203.
5. Нетяженко В., Барна О. Артеріальна гіпертензія: сучасні погляди на патофізіологію, діагностику, лікування // Ліки України. - 2003. - №5. - С.4-9.
6. Палеев Н.Р., Ильченко В.А. Хронический бронхит / В кн.: Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р. Палеева. - М.: Медицина, 2000. - С.375-421.
7. Парфенов А.С. Оценка реологических свойств крови с использованием ротационного вискозиметра // Клиническая лабораторная диагностика. - 1992. - №3. - С.43-45.
8. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии. - Киев: Либідь, 2002. - 200с.
9. Сиренко Ю. Лечение специальных групп пациентов с артериальной гипертензией // Ліки України. - 2004. - №6. - С.7-12.
10. Фещенко Ю.И. Новые подходы в лечении и диагностике хронического обструктивного бронхита // Український пульмонологічний журнал. - 2003. - №1. - С.5-11.
11. Фещенко Ю.І. Нові вітчизняні узгодження щодо ведення ХОЗЛ // Нова медицина. - 2006. - №1(24). - С.14-19.
12. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии // РМЖ. - 2000. - №17. - С.727-729.
13. Ю.Фещенко, В.Гаврисюк Хронические обструктивные заболевания легких: классификация, диагностика, лечение (часть 1) // Ліки України. - 2004. - №9. - С.14-17.
14. Kazakov V.N., Sinyachenko O.V., Fainerman V.B. Dynamic surface tensiometry in medicine. - Amsterdam: Elsevier, 2000. - 373p.

Summary

PRESENCE OF ACCOMPANYING HYPERTONIC ILLNESS CONSIDERABLY MAKES HEAVIER CURRENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASE OF LUNGS. THUS PARAMETERS OF A PLASMA PART RHEOLOGIC PROPERTIES OF BLOOD WORSEN, AND ASSOCIATED THE PATHOLOGY AGGRAVATES AN ADVERSE CONDITION OF VISCOSITY PROPERTIES

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

Key words: rheologic properties of blood, chronic obstructive diseases of lungs, hypertonic illness.

Infringement of a plasma part rheologic properties of blood at chronic obstructive diseases of lungs, hypertonic illness chronic obstructive diseases of lungs, hypertonic illness and their combination.

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

Матеріал надійшов до редакції 30. 12. 07.

© Мараренко О.А., Коваль Е.А., Щукина Л.А., Венцель Л.Ф., Корчевская А.Е.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВОГО ГЕНЕРИКА - АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

**Мараренко О.А., Коваль Е.А., Щукина Л.А.,
Венцель Л.Ф., Корчевская А.Е.**

Клиническое объединение скорой медицинской помощи, г.Днепропетровск.

До кінця XX ст. хвороби системи кровообігу стали основною причиною інвалідизації й смертності в усім світі. У розвитку атеросклерозу важливу роль відіграє не тільки гіперхолестеринемія, але й інші порушення ліпідного обміну. Саме тому метою лікувальної тактики є зниження до цільового рівня всіх атерогенних фракцій ліпідного обміну (загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) і білка апоВ). При цьому доцільно підвищувати рівень антиатерогенних ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВП), що виводять надлишок накопиченого в клітинах і судинній стінці холестерину шляхом зв'язування з білком апоА1. Дослідження генеричного аторвастатину (ЛІПІТИН-А) у дозі 20 мг виявило достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня ОХС на 15,9% через 1 місяць прийому препарату, рівня ЛПНЩ – на 11,2%, недостовірне зниження ТГ на 5,1% ($p > 0,05$), підвищення показників ХС ЛПВП на 2,8% ($p > 0,05$). Це порівняно з показниками, отриманими при спостереженні пацієнтів, які одержували оригінальний аторвастатин. Динаміка ліпідограми досягла своїх цільових значень в 15-ти пацієнтів (60%), частково (мало місце зниження рівня ХС ЛПНЩ, ТГ і підвищення рівня ХС ЛПВП при відсутності позитивної динаміки показника ОХС) – в 7-и спостережуваних (28%), троє пацієнтів (12%) не досягли цільових показників ліпідограми. В усіх спостережуваних на тлі прояву гіполіпідемічної активності визначається фармакологічна безпека препарату.

Ключові слова: гіперхолестеринемія, статини, генерик, ліпітин, гострий коронарний синдром.

К концу XX в. болезни системы кровообращения, в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ишемический инсульт, стали основной причиной инвалидизации и смертности не только в экономически развитых странах, но и во всем мире.

Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Украине сохраняет лидирующую позицию (62,5%). Согласно статистике, в 2005 году общая смертность от атеротромбоза составила более 330 тыс. человек, что на 8,1% больше, чем в 1999 году. Среди показателей сердечно-сосудистой заболеваемости первое место принадлежит ИБС (524,8 из 875 на 100 тыс. населения) и составляет более 25 млн. человек в 2005 году [1].

Во всех масштабных эпидемиологических исследованиях (Study, MONICA, MRFIT, Framingham и др.) была убедительно доказана тесная связь между концентрацией холестерина в крови и уровнем смертности от ИБС. Дальнейшие исследования показали, что в развитии атеросклероза важную роль играет не только гиперхолестеринемия, но и другие нарушения липидного обмена. Именно поэтому целью лечебной тактики является снижение до целевого уровня всех атерогенных фракций липидного обмена (общего холестерина (ОХС), липопротеидов ни-

зкой плотности (ХСЛПНП), триглицеридов (ТГ) и белка апоВ, входящего в состав ХСЛПНП и переносщего холестерин в сосудистую стенку и клетки). Решающее значение в последнее время стало придаваться концентрации липопротеидов низкой плотности, поскольку в них содержится около 70% всего холестерина плазмы крови [2]. Гиперглицеридемия также коррелирует с повышенным риском ИБС, однако такая связь может быть косвенной вследствие фонового метаболического состояния, которое вызвало повышенный уровень триглицеридов (ТГ) в плазме крови (например, сахарный диабет и/или ожирение) [11]. При этом целесообразно повышать уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), выводящих избыток накопившегося в клетках и сосудистой стенке холестерина путем связывания с белком апоА1 [2]. ЛПВП традиционно относят к антирисковым факторам, поскольку на популяционном уровне низкий уровень ЛПВП ассоциируется с увеличением частоты развития ИБС, а у больных ИБС часто обнаруживают сниженный уровень ЛПВП [2,4]. Большинство исследователей связывают такую защитную способность ЛПВП с их ролью в «обратном транспорте холестерина». Считается, что ЛПВП удаляют холестерин из атеросклеротических бляшек. Также есть

данные, что ЛПВП несут с собой ферменты, которые могут противодействовать развитию биологических эффектов окисленных ЛПНП [12].

В настоящее время нет данных о существовании целевого значения уровня ОХС, ниже которого положительный эффект от его снижения прекращается [5]. Гипотеза относительно уровня холестерина «чем ниже, тем лучше» получила подтверждение и доказана результатами международных многоцентровых исследований (PROVE-IT, IDEAL, STELLAR, HPS, REVERSAL и др.). Одновременно с этим впервые установлена возможность обратного развития атеросклеротических изменений в сосудах (ASTEROID) у больных с ИБС, цереброваскулярными заболе-

ваниями (ЦВЗ) и пациентов с наличием факторов риска, уровень ХС которых соответствовал целевым величинам основных международных рекомендаций (ATP III, ESC Joint Task Force, 2003) [6]. В 2004 году приняты дополнения к ATP III, предусматривающие более жесткие целевые уровни в первую очередь ХСЛПНП. При этом пристальное внимание следует уделять снижению всех атерогенных фракций (липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП) и ТГ) при одновременном повышении уровня ХСЛПВП. В развитии атеротромбоза играет важную роль наличие факторов риска [6]. Поэтому в 2004 году были также пересмотрены и ужесточены подходы к их конкретизации.

Таблица 1

Современные целевые уровни ХСЛПНП в международных рекомендациях NCEP ATP III (2001) с дополнениями 2004г. [6]

Категория больных		Целевой уровень ХСЛПНП		Уровень ХСЛПНП для начала терапии статинами	
2001г.	2004г.	2001г.	2004г.	2001г.	2004г.
ИБС или эквивалент ИБС (10-летний риск > 20%)	Высокий риск ИБС или эквивалент ИБС (10-летний риск > 20%)	< 100мг/дл	< 100мг/дл Оптимальный уровень 70мг/дл	> 130мг/дл (100-129мг/дл – рассмотреть терапию)	> 100мг/дл (< 100мг/дл – рассмотреть терапию)
2 и более факторов риска (10-летний риск < 20%)	Умеренно высокий риск (10-летний риск – 10-20%)	< 130мг/дл	< 130мг/дл Оптимальный уровень 100мг/дл	> 130мг/дл	> 130мг/дл (100-129мг/дл – рассмотреть терапию)
	Умеренный риск: 2 и более факторов риска (10-летний риск < 10%)		< 130мг/дл	> 160мг/дл	> 160мг/дл
0 – 1 фактор риска	Низкий риск	160мг/дл	160мг/дл	190мг/дл (от 160 до 189мг/дл – рассмотреть терапию)	190мг/дл (от 160 до 189мг/дл – рассмотреть терапию)

Таблица 2

Рекомендации АНА/АСС (2006) по вторичной профилактике ИБС и других атеросклеротических и других сердечно-сосудистых поражений [2].

№ п/п	Рекомендации	Уровень доказательности
1.	Уровень ХСЛПНП должен быть менее 2,6ммоль/л	1 (А)
2.	Последующее его уменьшение до 1,8ммоль/л целесообразно	2а (А)
3.	Если исходный уровень ХСЛПНП более 2,6ммоль/л, необходимо начать липидоснижающую медикаментозную терапию	1 (А)
4.	Если при лечении уровень ХСЛПНП более 2,6ммоль/л, необходимо начать интенсивную липидоснижающую терапию, возможно, комбинированную	1 (А)
5.	Если исходный уровень ХСЛПНП составляет 1,8-2,6ммоль/л, целесообразно проводить липидоснижающую терапию до уменьшения ХСЛПНП менее 1,8ммоль/л	1 (А)

Новые рекомендации по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, принятые в мае 2006 года, основывались на убедительных доказательствах четкой позитивной связи уровня ОХС и его фракций с развитием и прогрессированием атеросклероза и его осложнений [4,5,6,10]. Назначение статинов – это современный подход к нормализации липидного спектра крови, поскольку они обладают наиболее мощным антиатерогенным действием.

Ингибиторы фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА)

– статины – являются основными препаратами в лечении гиперлипидемий, атеросклероза, ИБС, сахарного диабета, метаболического синдрома. Это обусловлено значимым положительным действием препаратов этой группы на все патогенетически значимые механизмы атеротромбоза. Исследования эффективности статинов были проведены в ряде длительных рандомизированных плацебо контролируемых исследований на больших группах пациентов (4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS/TexCAPS, AtoZ, IDEAL и др.).

Таблица 3
Основные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики статинов

Характеристика препарата	Симвастатин	Аторвастатин	Розувастатин
Биодоступность, %	5	10	20
Эффект «первого прохождения» через печень, %	> 70	> 70	10
Связывание с белками плазмы, %	> 95	80-90	90
Активные метаболиты	+	+	-
Элиминация почки/печень	10/83	Основной путь-печень	10/90
Липофильность	Да	Да	Нет
Суточная доза(мг)	5-80	10-80	5-40
Изменение(%)ХСЛПНП (доза 40мг)	-41	-50	-63
Изменение(%)ХСЛПВП (доза 40мг)	+12	+6	+14
Изменение(%) ТГ (доза 40мг)	-18	-29	-28

Статины можно охарактеризовать фармакокинетически и фармакодинамически. Учитывая, что степень снижения коронарного риска пропорциональна силе влияния статина на уровень ХСЛПНП, аторвастатин занимает достойное место среди других препаратов этой группы. При этом он обладает значительной гиполипидемической активностью в отношении ТГ в дозе 40 мг/сутки, но достаточно малоэффективен в отношении повышения уровня ХСЛПВП.

В метаанализе, посвященном изучению эффективности статинов [5], показано снижение общей смертности на фоне приема статинов на 12%, сердечно-сосудистой смертности – на 17%, частоты развития инфаркта миокарда – на 26%, потребности в проведении хирургической реваскуляризации – на 24%, частоты развития инсультов – на 17%.

По данным анализа Шведского регистра (RIKS-HIA, 1995-1998), назначение статинов в ранние сроки (первые 14 дней) значительно снижает частоту летальных исходов в течение 1 года после перенесенного ОКС.

Данные завершеного исследования MIRACL с аторвастатином свидетельствуют о целесообразности раннего назначения статинов при ОКС. В исследование было включено 3086 пациентов, которых наблюдали в течение 16 недель. Первичными конечными точками были смерть от любой причины, нефатальный инфаркт миокарда, успешная сердечно-легочная реанимация и госпитализация по поводу прогрессирования стенокардии. Суммарная частота первичных конечных точек в группе плацебо составила 17,4%, в основной группе – 14,8% (снижение риска на 16%; $p=0,048$) [7].

Эффективность назначения аторвастатина для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений подтверждена в клиническом испытании TNT, в котором отмечено снижение на 22% частоты их развития.

Активная гиполипидемическая терапия с использованием аторвастатина в максимальной

суточной дозе (80 мг) оказалась более эффективной для предупреждения прогрессирования атеросклеротических изменений коронарных сосудов в сравнении с правастатином (40 мг/сутки) [4]. Увеличение объема атеросклеротических бляшек было приостановлено у больных, которые принимали аторвастатин (– 0,4%), в отличие от группы правастатина, в которой наблюдался их прирост (+2,7%). Позитивное влияние на течение заболевания и преимущества высоких доз аторвастатина в сравнении со стандартными – правастатина наблюдались у пациентов с ОКС в исследовании PROVE-IT [4,10]. В этом исследовании приняли участие 4162 больных, госпитализированных по поводу ОКС, с наличием острого инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии в течение предыдущих 10 дней. За время стационарного наблюдения средний уровень ХСЛПНП снизился преимущественно в группе аторвастатина до 1,60 ммоль/л (для сравнения: в группе правастатина – до 2,46 ммоль/л). Важным результатом этого исследования считают и более существенное влияние аторвастатина на суммарный показатель смертности от ИБС, частоту развития нефатального инфаркта миокарда и потребность в реваскуляризации. Таким образом, у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в частности после ОКС, режим агрессивной гиполипидемической терапии имеет свои преимущества касательно влияния на дальнейший прогноз [10].

В многоцентровом проспективном англоскандинавском исследовании 19 342 больных артериальной гипертензией (АГ) высокого и крайне высокого риска без ИБС (ASCOT-LLA) показано, что снижение уровня ХСЛПНП на 29% на фоне терапии оригинальным аторвастатином в дозе 10мг/сутки приводит к уменьшению частоты фатального и нефатального инсульта на 27%, сердечно-сосудистых осложнений – на 21% и коронарных событий – на 29%. Способность аторвастатина предупреждать развитие

ИБС у больных сахарным диабетом также подтверждена в этом исследовании. Зафиксировано снижение риска развития всех коронарных осложнений на 36% по сравнению с группой плацебо [5]. По этическим соображениям Наблюдательный комитет принял решение о досрочном прекращении исследования через год после его начала, учитывая неоспоримые преимущества лечения аторвастатином.

Степень снижения уровня ХСЛПНП после одного месяца терапии аторвастатином предсказывает риск повторного инсульта и основных коронарных событий у инсультных больных [8]. В исследовании SPARCL приняли участие 4731 пациент с инсультом или транзиторной ишемической атакой, перенесенных за 1 – 6 месяцев до включения. Исходно никто из участников не страдал ИБС. За среднее время наблюдения 4,9 года у пациентов, рандомизированно получавших аторвастатин (80 мг/сут), на 16% была ниже вероятность инсульта и на 20% – основных коронарных событий, чем в группе плацебо. Оказалось, что снижению уровня ХСЛПНП на каждые 10% от исходных значений в течение месяца приема статина соответствовало снижение риска основных коронарных событий на 7%, инсульта – на 4%. У больных с исходно высокими уровнями ХСЛПНП снижение риска было более выраженным.

Аторвастатин снижает уровни ХС и липопротеинов в плазме за счет угнетения ГМГ-коА-редуктазы, синтеза ХС в печени и за счет увеличения числа печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП. Есть также данные, что препарат может снижать уровень ЛПНП у больных с семейной гиперхолестеринемией, снижает уровень ОХС (на 30-46%), ЛПНП (на 41-61%), аполипопротеина В (на 34-50%) и ТГ (на 14-33%) и вызывает переменное повышение уровня холестерина ЛПВП и аполипопротеина А. Эти результаты согласовываются с такими у больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, включая больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом (СД). Согласно результатам исследования CARDS Аторвастатин способен не-

зависимо от сахароснижающей терапии повышать чувствительность тканей к инсулину. Этот эффект распространяется как на больных с манифестным СД, так и на пациентов с метаболическим синдромом без СД и, возможно, связан с влиянием аторвастатина на эндотелиальную дисфункцию и антиоксидантными свойствами [3].

Наилучший потенциальный эффект достигается при одновременном воздействии на множество факторов риска. Статины, в том числе и аторвастатин, обладают гораздо более значимым влиянием, чем просто гиполипидемическим эффектом, т.е. имеют множество важных плеiotропных (дополнительных) свойств. Поскольку плеiotропные эффекты проявляются в ближайшие дни и недели заболевания, они играют ведущую роль в стабилизации так называемых нестабильных атеросклеротических бляшек. При этом статины снижают объем большого липидного ядра, состоящего из полужидких эфиров ХС за счет их резорбции; подавляют воспалительный процесс, обязательно сопровождающий нестабильную атерому, снижая при этом выделение активированными макрофагами цитокинов, медиаторов воспаления, интерлейкинов 1 и 6; предохраняют фиброзную оболочку бляшки от разрушения металлопротеиназами; уменьшают тромбообразование; влияют на эндотелий сосудов (увеличивают способность артерий к расширению) путем увеличения синтеза NO эндотелием, тем самым способствуют стабилизации нестабильной атеромы в течение ближайших 6 – 14 недель, предотвращая отрицательные клинические исходы [13].

Учитывая жизненную необходимость статинотерапии, для повышения контроля безопасности терапии были разработаны и внедрены в практику международные методические рекомендации [2,9]. Наиболее частым побочным действием при применении статинов является повышение активности АЛТ, АСТ более чем в 3 раза от нормальных величин. Перед началом терапии следует контролировать уровни трансаминаз, в последующем необходим их контроль каждые 6-8 недель в течение первого полугодия, затем оценка содержания трансаминаз может быть более редкой.

*Таблица 4
Частота развития побочных эффектов в группах аторвастатина и плацебо (%), адаптировано из Newman C. et al., 2006)*

Побочный эффект	Аторвастатин 10 мг в сутки	Аторвастатин 80 мг в сутки	Плацебо
Персистирующее (в 2 последовательных исследованиях за 2-недельный период) повышение АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы	0,11	0,6	0,17

Среди причин, ограничивающих применение статинов, на первом месте стоит высокая стои-

мость препаратов этой группы. Решением этой проблемы может стать использование препара-

тов-генериков. Необходимым и достаточным условием для применения любого генерического статина является достижение при его регулярном применении основных липидных целей лечения (прежде всего ХСЛПНП) с достаточной безопасностью применения. Одним из таких генериков является препарат Липитин-А (аторвастатин) фармацевтической компании Фламинго Фармасьютикалс Лтд., Индия.

Настоящая статья посвящена результатам применения препарата Липитин-А у больных на фоне переносимого острого коронарного синдрома (ОКС) и в отдаленные сроки.

Цель исследования: оценка гиполипидемической эффективности и безопасности применения нового генерика аторвастатина – препарата Липитин-А.

Материал и методы исследования

В исследование включены пациенты с ОКС (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без элевации сегмента ST на ЭКГ), не получавшие ранее статинотерапии. Период лечения составил 1 месяц. Пациенты получали препарат Липитин-А в суточной дозе 20 мг однократно вечером. Критериями эффективности статинотерапии является динамика липидограммы и

достижение всех липидных целей терапии. Безопасность лечения оценивалась по биохимическим показателям крови (АЛТ и АСТ). Терапия статинами проводилась на фоне стандартного лечения, показанного больным, перенесившим ОКС (бета-адреноблокаторы принимали 100% пациентов, иАПФ – 100%, антикоагулянты и антитромбоцитарные средства – 90% обследуемых, пролонгированные нитраты – 55% пациентов). Контроль клинических и биохимических показателей проводился в начале терапии и через 1 месяц. Биохимическое исследование крови проводилось стандартным фотометрическим методом. Уровень ОХС в сыворотке крови определялся с помощью набора «Фелисид–Диагностика» (Украина); ХС ЛПВП – АО «Реагент» (Украина); ТГ – «Ольвекс – Диагностика» (Россия). Все исследования проводились на приборе ФЭК-3 (Россия).

Результаты и их обсуждение

В исследование включено 25 пациентов, возраст от 41 до 71 лет ($57,1 \pm 4,0$), из них 16 мужчин (64%). Исходные показатели липидного обмена, уровня трансаминаз и контроль данных показателей по окончании исследования представлены в таблице 5.

Таблица 5
Динамика показателей липидного обмена и уровня трансаминаз под влиянием терапии Липитином-А 20мг

Показатель	Величина показателя до лечения (n=25)	Величина показателя через 1 месяц (n=25)	Динамика	P value
ОХС, ммоль/л	6,05 \pm 0,22	5,22 \pm 0,13	- 15,9%	0,0029
ХСЛПВП, ммоль/л	1,41 \pm 0,10	1,45 \pm 0,07	+2,8%	0,717
ХСЛПНП, ммоль/л	3,48 \pm 0,16	3,13 \pm 0,16	- 11,2%	0,0006
ТГ, ммоль/л	1,64 \pm 0,11	1,56 \pm 0,09	- 5,1%	0,3863
АЛТ, ммоль/л	0,60 \pm 0,07	0,60 \pm 0,11	0%	0,9944
АСТ, ммоль/л	0,51 \pm 0,06	0,47 \pm 0,07	-8,5%	0,6499

Результаты исследования выявили достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня ОХС на 15,9% через 1 месяц приема препарата Липитина-А 20мг, уровня ЛПНП – на 11,2%, недостоверное снижение ТГ на 5,1% ($p > 0,05$), повышение показателей ХС ЛПВП на 2,8% ($p > 0,05$). Это сопоставимо с показателями при наблюдении пациентов, получавших оригинальный аторвастатин, но в меньшей степени, что может быть связано с длительностью наблюдения. Назначение гиполипидемической терапии Липитином-А обусловило снижение уровня ОХС до $5,22 \pm 0,13$ ммоль/л; ХС ЛПНП – до $3,13 \pm 0,16$ ммоль/л; ТГ – до $1,56 \pm 0,09$ ммоль/л и повышение уровня ХС ЛПВП до $1,45 \pm 0,07$ ммоль/л. При этом динамика липидограммы достигла своих целевых значений у 15-ти пациентов (60%), частично (имело место снижение уровня ХС ЛПНП, ТГ и

повышение уровня ХС ЛПВП при отсутствии положительной динамики показателя ОХС) – у 7-и наблюдаемых (28%). 3-е пациентов (12%) не достигли целевых показателей липидограммы. У всех наблюдаемых сохранилось незначительное недостоверное ($p > 0,05$) колебание показателей печеночных трансаминаз до и на фоне лечения генерическим аторвастатином за исключением 1 пациента (показатель АСТ повысился с $0,98$ ммоль/л до $1,51$ ммоль/л; АЛТ – с $0,8$ ммоль/л до $1,82$ ммоль/л, – терапия прекращена. Побочные эффекты статинотерапии, как правило, дозозависимы. Показатели биохимических маркеров крови данной группы пациентов, их позитивная динамика свидетельствуют о безопасности применения препарата Липитин-А в дозе 20 мг.

Таблиця 6
Максимальные и минимальные показатели липидного обмена на фоне приема препарата Липитин-А 20мг

Показатель	Max,до лечения,	Min,до лечения	Max,после лечения	Min,после лечения
ОХС,ммоль/л	7,6	4,32	6,4	4,0
ЛПВП,ммоль/л	2,63	0,7	2,2	0,8
ЛПНП,ммоль/л	4,2	1,0	4,18	1,0
ТГ,ммоль/л	2,8	0,95	2,2	0,7
АЛТ,ммоль/л	1,21	0,15	1,82	0,2
АСТ,ммоль/л	1,06	0,16	1,51	0,15

Анализ данных динамики уровня липидного спектра показал неоднородность изменений ОХС, ХСЛПВП, ХСЛПНП, ТГ в представленной группе.

Таблиця 7
Динамика уровня липидного спектра в зависимости от частоты встречаемости

Показатель	Диапазон (%) снижения/повышения уровня липидных фракций						
	0 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	60 и более
Снижение ОХС	32%	24%	12%	8%	8%	-	-
Повышение ЛПВП	36%	8%	16%	8%	-	8%	8%
Снижение ЛПНП	48%	24%	16%	-	-	-	-
Снижение ТГ	24%	20%	12%	20%	8%	-	-
Повышение ОХС	8%	-	8%	-	-	-	-
Снижение ЛПВП	4%	4%	4%	-	4%	-	-
Повышение ЛПНП	4%	8%	-	-	-	-	-
Повышение ТГ	12%	-	-	-	4%	-	-

Так, зарегистрировано максимальное снижение уровня ОХС на 45,3% (с 7,6 до 4,14ммоль/л), минимальное – на 1,8% (с 5,5 до 5,4ммоль/л). При этом в диапазоне регрессии ОХС до 10% уровень понизился у 32% пациентов, с 11 до 20% – у 24%; с 21 до 30% – у 12%; с 31 до 40% – у 8%; более 41% (мах 45,3%) – у 8% обследуемых.

Уровень ХСЛПВП максимально повысился на 69,1% (с 1,1 до 1,86ммоль/л), минимально – на 2,8% (с 1,41 до 1,45ммоль/л). Наиболее частое повышение зафиксировано в диапазоне от 0 до 10% – у 36% пациентов.

Показатель ХСЛПНП у большинства пациентов (48%) снизился в диапазоне 0-10%. При этом максимальное снижение составило 29,6% (с 3,68 до 2,59ммоль/л), минимальное – 0,8% (с 3,64 до 3,61ммоль/л).

Наблюдался достаточно широкий спектр действия препарата Липитин-А на уровень ТГ. У 24% пациентов отмечалось снижение показателя в пределах 0-10% от исходного, у 20% больных -- в пределах 11-20% и 31-40% соответственно, у 12% -- снижение уровня ТГ на 21-30%; у 8% -- на 41-50%. Максимальное снижение показателя ТГ составило 36,8% (с 1,74 до 1,1ммоль/л), минимальное – 1,3% (с 1,54 до 1,52ммоль/л).

Однако наблюдается ряд случаев неэффективности действия препарата в столь короткие сроки. Согласно данным, представленным в таблице 7, незначительное повышение уровня липидных фракций в сравнении с исходным касалось показателей ОХС, ЛПНП, ТГ (от 4% до 12%); соответственно снижение – ХСЛПВП (4-8%).

Положительный эффект максимально проявляется в группе пациентов с наиболее высоким исходным уровнем ОХС (7,6ммоль/л – снижение на 45,3 и 42,1%; 7,4ммоль/л – снижение на 34,7%; 7,5ммоль/л – на 29,3%; 7,0ммоль/л – на 30,2%). Снижение уровня ОХС практически у каждого обследуемого ассоциируется со снижением уровня ХСЛПНП (84%) .

Выводы:

1. Статины сегодня являются одной из жизнесберегающих лечебных стратегий для всех больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.
2. Учитывая благоприятное прогностическое влияние, терапия статинами может быть рекомендована для вторичной профилактики всем пациентам с подтвержденным диагнозом ИБС при отсутствии противопоказаний вне зависимости от показателей липидов крови.
3. Определена достаточно высокая гиполипидемическая эффективность препарата Липитин-А производства фармацевтической компании Фламинго Фармасьютикалс Лтд. (Индия) в дозе 20мг на протяжении 1 месяца у больных с исходными показателями липидного обмена ОХС – 6,05+/-ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,41+/-0,10ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,48+/-0,16ммоль/л, ТГ – 1,64+/-1,11ммоль/л. Это ассоциируется с широким спектром действия на липидный профиль крови и снижением уровня ОХС на 15,9%, ЛПНП – на 11,2%, ТГ – на 5,1% и повышением ХС ЛПВП на 2,8%.

4. Назначением гиполипидемической терапии Липитином-А 20мг удалось полностью достичь коррекции липидного спектра у 60% больных, частично – снижение уровня ХСЛПНП, ТГ и повышение уровня ХСЛПВП при неизменном ОХС – у 28% пациентов.
5. Пациентам, не достигшим целевых уровней липидограммы, возможно, требуется более жесткая коррекция показателей путем повышения дозы препарата.
6. Среди общих эффектов терапии отмечалось снижение частоты и интенсивности ангинозных приступов.
7. В процессе исследования не выявлено значительных побочных эффектов препарата.

Литература:

1. Динамика показателей состояния здоровья населения Украины за 1995 – 2005 годы. Под ред. В.М.Коваленко. – К.: – 2006. – 72 стр.
2. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic //Vascular Disease. – 2006. Update. JACC, 2006. – 47. – Vol. 47. – P. 2130 –2139.
3. Ззатейщиков Д.А. Сахарный диабет – новое показание для применения статинов. Кто на очереди? //Фарматека. – 2003. №2. – С.1-5.
4. Gotto A.M. Dyslipidemia and Coronary //Heart Disease. – 2003. – 242p.
5. GTT Group. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective metaanalysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins // Lancet.- 2005.– 366. – Vol. 366. P. 1267 –1278.
6. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. (Adult Treatment Panel III). Final report //Circulation. – 2002. – Vol.106. P. – 3413 –3421.
7. Арутюнов Г.П. Статины и острые коронарные синдромы. Мы на пороге нового стандарта лечения. Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – №10(3). – с.1-5.
8. 59th American Academy of Neurology annual meeting; Boston, Massachusetts, USA: 28 April – 5 May 2007.
9. Grundy S. The issue of statin safety. Where do we stand? // Circulation. – 2005. – Vol.111. – P. 3016 – 3019.
10. Cannon C.P., McCabe C.H., Belder R. et al. Design of the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy (PROVE-IT)-TIMI-22 trial // Am J Cardiol. – 2002. – Vol.89. –P.860 – 861.
11. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. Vol. – 86. – P.713 –718.
12. Vaughan C., Gotto A. Update on statins:2003 // Circulation.– 2004.– Vol.110. – P. 886-892.
13. Аронов Д.М. Реабилитация и вторичная профилактика у больных ишемической болезнью сердца: рецепт для России. //Лечащий врач. – 2007. – №3.

Summary

PHARMACOLOGICAL EFFECTIVENESS AND RELIABILITY OF THE NEW GENERIC – ATHORVASTATINE FOR PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Mararenko O., Koval O., Shchukina L., Vencel L., Korchevskaya A.

Key words: hypercholesterolemia, statines, generic, lipitin, acute coronary syndrome.

By the end of the 20th century blood circulation system diseases have become the main cause of incapacitation and mortality in the whole world. Not only hypercholesterolemia but also other irregularities of lipidic metabolism play an important role in the development of atherosclerosis. This is the reason why the goal of treatment tactics is the reduction of all atherogenic fractions of lipidic metabolism (general cholesterol - Chol), lipoproteins of low density (LLD-cho), triglycerides (TG) and protein apoB. Besides, it is advisable to increase the level of antiatherogenic high density lipoproteins (LHD-cho) which move out the excess of cholesterol accumulated in the cells and blood vessels walls by binding with protein apoA. The research of generic athorvastatine (LIPITIN-A) at the level of 20mg showed positive reduction ($p < 0.05$) of GCS level by 15,9 % in a month of treatment with the medicine, the level of CS LLD – by 11,2 %, unreliable reduction of TG by 5,1 % ($p > 0,05$), the increase of CS LHD by 2,8 % ($p > 0,05$). It is shown in comparison with the data received from patients who were treated by original athorvastine. The dynamics of the lipidogram reached its targeted level for 15 patients (60%), showed partial reduction for 7 (28%) patients (the reduction of CS LLD, TG and the increase of positive dynamics of GCS), 3 patients did not reach the targeted figures of the lipidogram. Pharmacological safety of the medicine is observed in all the patients surveyed in the background of hypolipidemic activity.

City Emergency Hospital, Dnipropetrovs'k

Матеріал надійшов до редакції 11. 01. 08.

© Мосійчук Л.М., Петішко О.П., Демешкіна Л.В., Кушніренко І.В., Васильєва І.О.
УДК 616.33-002.44:615.24

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПЕРЕНОСИМІСТЬ ПРЕПАРАТУ „ПАНОЦИД” В ЛІКУВАННІ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З *HELICOBACTER PYLORI*

Мосійчук Л.М., Петішко О.П., Демешкіна Л.В.,
Кушніренко І.В., Васильєва І.О.

ДУ „Інститут гастроентерології АМНУ” (Дніпропетровськ)

В статті представлені результати применения у 30 больных препарата из группы пантопразола – паноцида. Показана его достаточная эффективность и хорошая переносимость, что подтверждено положительной динамикой клинической симптоматики, данных эндоскопического исследования, показателей внутрижелудочной рН-метрии и результатом эрадикации Helicobacter pylori.

Ключевые слова: пептическая язва двенадцатиперстной кишки, лечение Helicobacter pylori, паноцид.

Пептична виразка (ПВ) дванадцятипалої кишки (ДПК) займає одне з перш місць в структурі захворюваності хвороб травлення [1]. Доведеними є основні механізми розвитку цього захворювання: вплив на слизову оболонку (СО) соляної кислоти шлункового соку та інфікування Helicobacter pylori (H.pylori), що діагностується у 70-90% пацієнтів з пептичною виразкою [2]. Тому актуальним на сьогоднішній день залишається вибір оптимальної схеми лікування ПВ ДПК з включенням препаратів, спроможних одночасно блокувати ці механізми. Незважаючи на широкий арсенал антисекреторних засобів інгібітори протонної помпи (ІПП) є найбільш потужними і широко застосовуються в клінічній практиці. При цьому, їх здатність ефективно та надійно гальмувати шлункову кислотопродукцію є визначальною [3]. Крім того, ІПП входить в стандартну схему ерадикації H.pylori згідно Маастрихтських узгоджень. Завдяки цьому створюються оптимальні умови для дії антибіотиків, які швидко руйнуються в середовищі з рН менше 3. До того ж ІПП володіють власною антигелікобактерною дією, що підвищує ефективність ерадикаційної терапії [4]. Пептична виразка ДПК – довготривале хронічне захворювання, схильне до рецидивування [5]. Тому при застосуванні того чи іншого ІПП особливе значення має ймовірність виникнення негативних побічних впливів та його фармакоекономічна характеристика.

В цьому відношенні нашу увагу привернув препарат паноцид фірми “Фламінго”, діючою речовиною якого є пантопразол. Основними перевагами пантопразолу є стабільність в нейтральному або слабо кислому середовищі, швидка активація під впливом сильнокислого середовища, гальмування кислотної продукції на більш тривалий період порівняно з іншими ІПП (лансопразол – 15 годин, омепразол – 30 годин, панто-

празол – 46 годин), відсутність суттєвого впливу на ендокринний статус, можливість підсилення захисної функції СО ДПК за рахунок збільшення продукції простагландинів та наявності радикалів сульфидрилу у шлунковому слизу, менш виражена інгібуюча дія на систему цитохрому Р450, відсутність взаємодії з іншими біологічними структурами завдяки активації пантопразолу тільки у парієнтальних клітинах [6, 7]. На відміну від інших ІПП пантопразол володіє передбаченою лінійною фармакінетикою та не взаємодіє з препаратами, які одночасно призначаються для лікування супутньої патології, що дуже важливо для людей похилого віку [8].

Метою нашого дослідження була оцінка ефективності та переносимості препарату паноцид у хворих на ПВ ДПК, асоційовану з H.pylori.

Матеріали та методи дослідження

Результати лікування були вивчені у 30 хворих на ПВ ДПК у фазі загострення, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у клініці ДУ „Інститут гастроентерології АМНУ”. Серед обстежених було 19 (63,3%) чоловіків і 11 (36,7%) жінок у віці від 23 до 54 років, середній вік склав $(41,4 \pm 3,7)$ років. Тривалість захворювання коливалася від 2 до 18 років, становлячи в середньому $(7,31 \pm 1,24)$ років.

Аналіз суб’єктивного огляду та результати об’єктивного дослідження оцінювали за частотою та вираженістю ознак: 0 – немає, 1 – слабо виражені, 2 – помірно виражені, 3 – значно виражені. Крім того, проводили лабораторні аналізи за загальноприйнятими методиками.

Макроскопічний стан СО езофагогастроуденальної зони вивчали за допомогою гастрофіброскопу фірми “Olympus” GIF Q20 (Японія). Для стандартизації результатів ендоскопічного дослідження використовували „Минимальную ста-

ндартную терминологию в эндоскопии пищеварительной системы”, яка рекомендована для використання Всесвітньою організацією ендоскопії травної системи [9]. Наявність у пацієнтів *H.pylori* виявляли за допомогою цитологічного, гістологічного або швидкого уреазного тесту. *H.pylori*-інфікованими вважали пацієнтів, якщо результати не менш двох методів були позитивними. Дослідження секреторної функції шлунка виконували за допомогою внутрішньошлункового багатогодинного рН-моніторингу. Оцінку результатів здійснювали за методикою В.М.Чорнобрового [10].

Аналіз ефективності терапії проводили на основі порівняння даних, отриманих до і після лікування за такою шкалою: висока ефективність (відсутність клінічних симптомів захворювання, загоєння виразкового дефекту, ерадикація *H.pylori*-інфекції); помірна ефективність (наявність невеликого виразкового дефекту у стадії рубцювання при мінімальних проявах клінічної симптоматики, відсутність гіперемії СО ДПК, ерадикація *H.pylori*-інфекції); низька ефективність (наявність виражених клінічних проявів захворювання, ендоскопічно виявляються гіперемія, набряк або виразкові ураження СО ДПК, наявність *H.pylori*-інфекції).

Переносимість лікування вважалася хорошою у випадках, коли не спостерігали побічних явищ; задовільною – при наявності незначних побічних ефектів, які не спричиняли серйозних проблем пацієнту і не потребували відміни препарату; незадовільною – при наявності небажаного побічного ефекту, що негативно впливав на загальний стан хворого, потребував відміни препарату та застосування додаткових лікувальних заходів. Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики [11], реалізованими стандартним пакетом прикладних програм SPSS 13.0.

Після обстеження усім пацієнтам призначалася антигелікобактерна терапія протягом 7 днів

згідно рекомендацій Маастрихтських консенсусів 2-2000 та 3-2005, до складу якої входили панацид по 40 мг 2 рази на добу, кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу та амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу. Далі призначали панацид у вигляді монотерапії протягом 14 днів.

При об'єктивному дослідженні шкіра та слизові оболонки були звичайного кольору, патологічних висипів як до лікування, так і після нього не визначено. Температура тіла, показники артеріального тиску та частота серцевих скорочень у хворих до лікування та в період проведення терапії була у межах норми.

При пальпації біль у епігастральній та пілородуоденальній ділянці спостерігався в 100% випадків. Також в усіх пацієнтів межі печінки були в нормі, а симптоми Ортнера, Кера та Мерфі визначалися як негативні.

Для оцінки динаміки клінічних симптомів та даних об'єктивного обстеження, а також для визначення побічних ефектів пацієнти вели щоденники, в яких записували наявність та вираженість (в балах) клінічних проявів захворювання та появу нових симптомів, які могли бути розцінені як побічні ефекти.

Результати та їх обговорення

У результаті проведеної терапії мала місце позитивна динаміка суб'єктивних даних, яка проявлялася значним поліпшенням самопочуття, загального стану пацієнтів, а також зникненням в переважній більшості випадків пальпаторної болючості в епігастральній та пілородуоденальній зонах.

Характерним клінічним симптомом при ПВ ДПК є больовий синдром, який відмічали 100% пацієнтів до початку лікування, при цьому найбільша частота випадків припадала на виражений ступінь його прояву (рис. 1).

Після проведеної терапії біль перестав турбувати більшість хворих і лише в 6,7% випадків залишався слабкого ступеня.

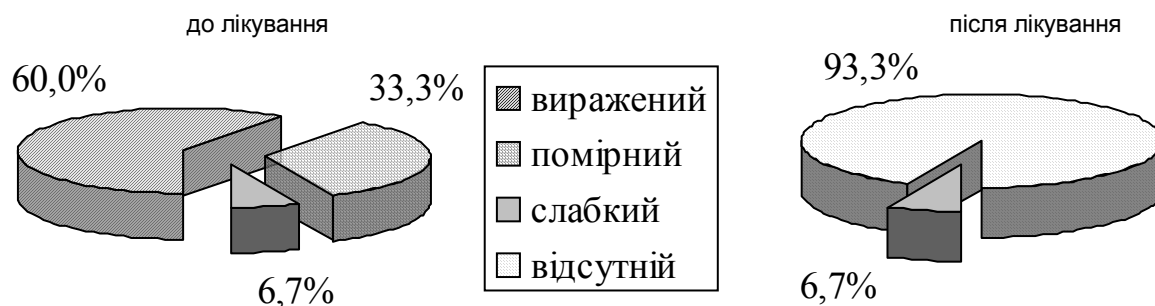


Рисунок 1.
Наявність та інтенсивність больового синдрому в динаміці лікування

В результаті комплексного лікування з застосуванням паноциду відзначена також позитивна динаміка диспепсичних явищ (табл. 1).

Таблиця 1
Динаміка диспепсичних симптомів у обстежених хворих

Диспепсичні прояви	До лікування			Після лікування		
	абс.ч.	%	M±m	абс.ч.	%	M±m
печія	11	36,7	0,70±0,19	2	6,7*	0,07±0,05*
відрижка	9	30,0	0,57±0,18	1	3,3*	0,03±0,03*
здуття живота	14	46,7	0,90±0,20	2	6,7*	0,07±0,05*
закреп	19	63,3	1,37±0,22	3	10,0*	0,10±0,06*
порушення апетиту	15	50,0	0,97±0,20	2	6,7*	0,07±0,05*

Примітка. * – $p < 0,05$ – достовірна різниця показників до та після лікування

Як видно з таблиці 1, після лікування в 5,5 рази рідше турбувала досліджених пацієнтів печія ($p < 0,05$). На 26,7% зменшилися випадки відрижки ($p < 0,05$). Здуття живота перестали відмічати 40,0% пацієнтів ($p < 0,05$). В 43,3% випадків встановлено відновлення апетиту ($p < 0,05$). Нормалізація стулу спостерігалася у 53,3% хворих на пептичну виразку ДПК ($p < 0,05$).

Аналіз даних клінічних та біохімічних досліджень крові і сечі не показав достовірних відмінностей показників до та після лікування ($p > 0,05$).

Динаміка показників рН свідчила про достовірне підвищення базального рівня рН з $1,12 \pm 0,71$ до $3,48 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Якщо у більшості хворих (76,7%) до лікування спостерігалася гіперацидність, причому майже з однаковою частотою вона реєструвалася як виражена (43,5%) і помірна (56,5%), то після комплексної терапії з включенням паноциду в половині випадків мала місце нормаацидність, у 40,0% пацієнтів відзначалася гіпоацидність і лише у 3 хворих встановлена гіперацидність (у 2 – помірна і у 1 – виражена) (рис. 2).

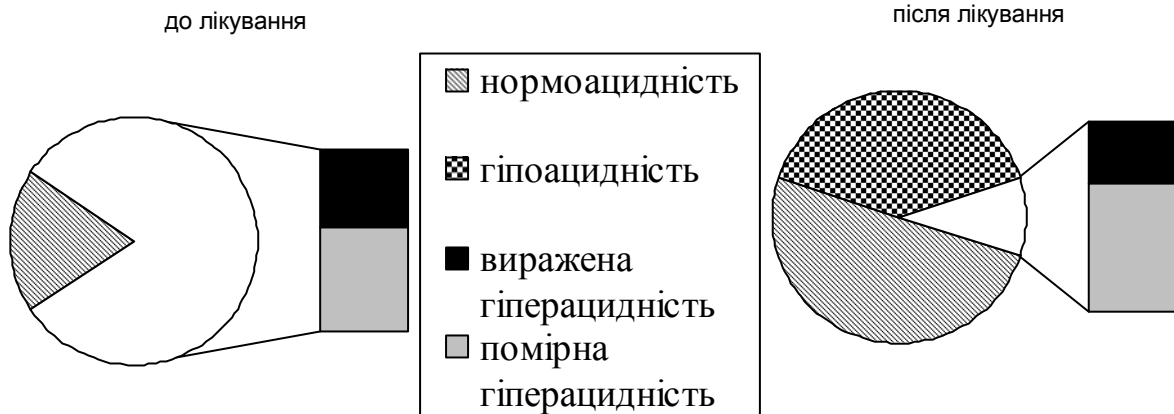


Рисунок 2.
Стан секреторної функції шлунка в динаміці лікування

Контрольне ендоскопічне дослідження відзначило позитивний вплив лікування на частоту виявлення запальних змін СО ДПК (рис. 3).

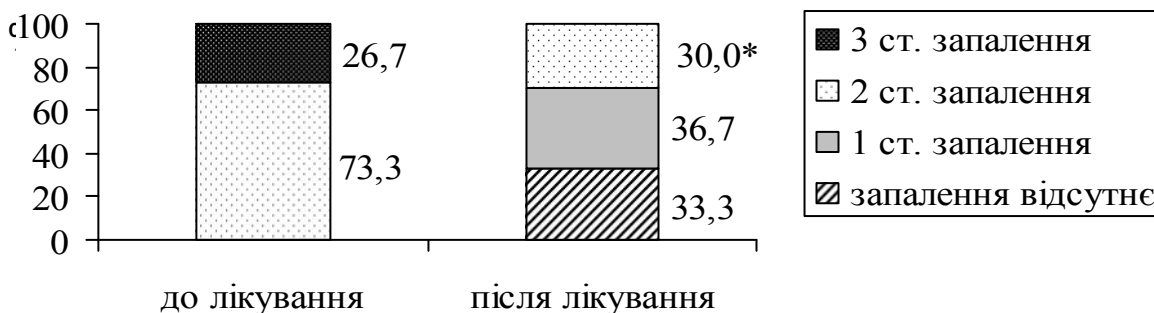


Рисунок 3.
Зміни частоти виявлення і рівня вираженості запалення СО ДПК у хворих в результаті лікування

Так, у 33,3% пацієнтів зникли всі прояви запалення СО ДПК, у решти – відзначено зменшення його ступеня ($p < 0,05$). Поряд з цим загоювання виразкового дефекту спостерігалось у 90,0% хворих. В трьох випадках залишалися виразки цибулини ДПК, але їх розмір зменшувався і вони характеризувалися як виразки у стадії рубцювання (табл. 2).

Таблиця 2
Показники ендоскопічного дослідження верхнього відділу травного каналу в динаміці лікування

Показник	До лікування		Після лікування	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
неповне змикання кардіальної розетки	10	33,3	7	23,3
гастроєзофагеальний рефлюкс	15	50,0	8	26,7
дуоденогастральний рефлюкс	11	36,7	6	20,0
гіперемія слизової оболонки ДПК	30	100,0	4	13,3*
набряк слизової оболонки ДПК	26	86,7	3	10,0*
виразковий дефект	30	100,0	3	10,0*
ерозії слизової оболонки ДПК	10	33,3	0	0

Примітка. * – $p < 0,05$ – достовірна різниця показників до та після лікування

Після лікування неповне змикання кардіальної розетки виявлялося в 1,4 рази рідше, дуоденогастральний рефлюкс – в 1,8 рази. Крім того, частота визначення гастроєзофагеального рефлюксу, який до лікування мав місце у половини пацієнтів, після проведення антисекреторної терапії зменшилася в 1,9 рази. У більшості хворих зникли гіперемія та набряк цибулини ДПК ($p < 0,05$). В усіх випадках мало місце загоєння ерозивних ушкоджень СО ($p < 0,05$).

Застосування панациду у складі антигелікобактерної терапії дозволило досягти ерадикації у 86,6% випадків. Уреазний тест залишався позитивним у 13,3% хворих, причому цей факт не вплинув на рубцювання виразок, тому що в усіх випадках неповного рубцювання

виразки на момент контрольного огляду уреазний тест був негативним.

Ефективність панациду була оцінена як висока в 60,0% випадків, помірна – 30,0%, низька – 10,0%.

Під час проведення антигелікобактерної терапії мали місце побічні ефекти: 2 пацієнтів відмічали нудоту, 2 – зміну смакового відчуття, 3 – послаблення стулу до 3 разів на добу, 1 – посилення метеоризму, 1 – головний біль. Всі ці побічні ефекти не здійснювали суттєвого негативного впливу на стан хворих, не вимагали відміни лікувального комплексу або додаткового призначення медикаментозних засобів і зникали самостійно після закінчення курсу антигелікобактерного лікування, отже, незадовільної переносимості препарату не було (рис. 4).

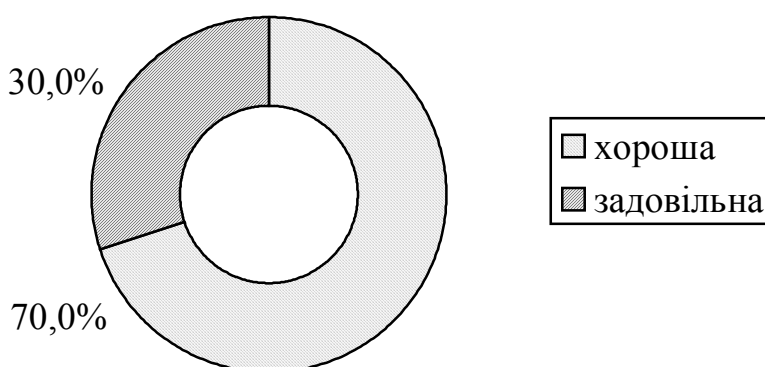


Рисунок 4.
Переносимість панациду дослідженими пацієнтами

Нами не відзначено випадків необхідності відміни будь-яких засобів, які були призначені пацієнтам для лікування захворювань інших органів (діазепам, дігосин, диклофенак, ніфедипін та ін.).

Висновки:

1) Препарат панацид, який відноситься до групи інгібіторів протонної помпи, у дозі 40 мг на добу є ефективним та безпечним при лікуванні пептичної виразки дванадцятипалої кишки, асоційованої з *H. pylori*.

2) Застосування панотиду призводило до позитивної динаміки клінічних проявів завдяки швидкому зменшенню та зникненню больового і диспепсичного синдромів в загальноприйнятні терміни.

3) Лікування з використанням панотиду сприяло загоєнню виразок слизової оболонки ДПК в 90,0% випадків, а також зменшенню частоти виникнення та інтенсивності запальних змін в ній.

4) Використання панотиду як антисекреторного засобу сприяло підвищенню базального рівня рН у середньому до 3,48.

5) Ефективність ерадикації в результаті комплексного лікування, до складу якого входив панотид, склала 86,6%, що задовольняє вимогам антигелікобактерної терапії.

6) Панотид не викликав тяжких побічних ефектів, які потребували б відміни препарату, не впливав на показники периферичної крові та добре переносився пацієнтами.

Література

1. Калинин А.В. Язвенная болезнь: от патогенеза к лечению // Фаматека. – 2000. – № 9. – С. 64–73.
2. Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология. – М.: Медицинское информационное издательство, 2004. – 850 с.
3. Лопина О.Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – №2. – С. 38–44.
4. Eradication of *Helicobacter pylori* and use of antisecretory drugs – a population based study / A. Lassen, J. Hallas, O. Muckadell et al. // Ugeskr. Laeger. – 2004. – Vol 166 (39). – P. 3405–3407.
5. Харченко Н.В., Бабак О.Я. Гастроэнтерология. – К., 2007. – 718 с.
6. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in humans / M. Katashima, K. Yamamoto, Y. Tokuma et al. // Eur. J. Drug. Metabol. Pharmacokinet. – 1998. – Vol. 23. – P. 19–26.
7. Ткач С.М., Кузенко Ю.Г., Марусанич Б.Н. Цитохром р450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1(27). – С. 50–55.
8. Poole P. Pantoprazole // Am. J. Health-Syst. Pharm. – 2001. – Vol. 58 (11). – P. 998–1008.
9. Минимальная стандартная терминология в эндоскопии пищеварительной системы / Авторский коллектив издания на русском языке: Е.Д.Федоров, С.Ю.Орлов, П.Л.Чернякевич и др. // Пособие для врачей. – М.: ЗАО «Бизнес-школа «Интел-Синтез», 2001. – 80 с.
10. Внутрішньопорожнинна рН-метрія шлунково-кишкового тракту: Практичне керівництво / Підгот.: В.М. Чорнобровий та ін. – Вінниця, 1999. – 27 с.
11. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 143 с.

Summary

EFFICIENCY AND BEARABLE OF THE «PANOTSID» AT THE MEDICAL TREATMENT OF PEPTIC ULCER OF THE DUODENUM, ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI*

Mosiychuk L.N., Petishko O.P., Demeshkina L.V., Kushnirenko I.V., Vasileva I.A.

Key words: peptic ulcer of the duodenum, *helicobacter pylori*, «panotsid».

In article presented the results of application at 30 patients of drug from the group of pantoprazol – panotsid. Its sufficient efficiency and good bearable was shown, that was confirmed by the positive dynamics of clinical symptomatic, data of endoscope research, indexes of pH and result of eradication of *Helicobacter pylori*.

Academy of Medical Sciences of Ukrainian,
State Institution «Institute gastroenterology»,
Dnipropetrovsk

Матеріал надійшов до редакції 11. 01. 08

© Шейко С.О.

УДК: 616.12-008.315.6-005.4:615.225-053.9

ЗАСТОСУВАННЯ ЛІПІТИНУ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ ТА ПРОЯВАМИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ

Шейко С.О.

Кафедра терапії та сімейної медицини ФПО
Дніпропетровська державна медична академія

Определяли липидснижающее действие липитина и характер изменения эндотелиальной функции у пожилых больных ХСН ишемического генеза и проявлениями анемического синдрома. Обследовано 64 больных в возрасте $65,3 \pm 5,18$ лет с ХСН I-IV ФК со стабильной стенокардией напряжения I-IV ФК и проявлениями анемического синдрома. Выполняли развернутую липидограмму и пробу с реактивной гиперемией для определения эндотелиальной дисфункции. Улучшение липидного спектра крови уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции, что позволяет использовать липитин в практике врача-терапевта для лечения атеросклероза.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемический синдром, липитин.

Серцево-судинні захворювання посідають перше місце в структурі смертності громадян України (62,5%). В переважній більшості випадків основою їх патогенезу є атеросклеротичне ураження кровоносних судин, що зумовлює в 66,6% розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС). Експериментальні, епідеміологічні та клінічні дослідження, проведені за останні 50 років, виявили тісний зв'язок між порушеннями ліпідного спектру і розвитком атеросклерозу. В результатах багатоцентрових досліджень MRFIT та Seven Countries Study продемонстровано зростання абсолютних і відносних характеристик смертності від ІХС у прямій залежності від рівня загального холестерину.

Відомий терапевтичний каскад ефектів статинів (Д.М.Аронов, 2004):

- I-й етап: стабілізація атероматозних бляшок за рахунок відновлення функції ендотелію та зменшення запалення в перші місяці прийому статинів;
- II-й етап: затримка прогресування атеросклерозу і часткова регресія атером при 2-4-річному прийомі статинів;
- III-й етап: зниження кардіальної і загальної смертності, запобігання серцево-судинних ускладнень – після 4-річного прийому статинів.

Мета дослідження полягає у визначенні ліпідознижуючої дії ліпітину та характеру зміни ендотеліальної функції у хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу та проявами анемічного синдрому.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 64 хворих (32 жінки, та 32 чоловіки) віком $65,3 \pm 5,18$ років з ХСН I-IV ФК зі стабільною стенокардією напруги I-IV ФК та проявами АС (основна група).

Виконували розвернуту ліпідограму (ХС загальний, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ, ТГ, індекс атерогеності), та пробу з реактивною гіперемією для визначення ендотеліальної дисфункції. Хворих обстежували на початку дослідження та через 3 місяці від початку лікування ліпітином А в добовій дозі 10 мг.

Вивчення функції ендотелію проводили, застосовуючи пробу з реактивною гіперемією. Плечова артерія вивчалась в подовжній осі на 5-10 см вище ліктьового згибу. Вимірювали діаметр плечової артерії в стані спокою. На плече накладали манжетку і накачували її до тиску, на 50 мм рт.ст. перевищуючого систолічний тиск. Тривалість оклюзії становила 5 хвилин. Через 60-90 с після зняття манжетки вимірювали діаметр плечової артерії. В усіх випадках розраховували потікзавлежну дилатацію як характеристику ендотеліальної відповіді, що дорівнює відношенню зміни діаметра плечової артерії в фазу реактивної гіперемії до діаметра в стані спокою, вираженому у відсотку до висхідного діаметру. Нормальною реакцією плечової артерії вважали її дилатацію на фоні реактивної гіперемії більшу, ніж на 10% від висхідного діаметру. Менші значення або вазоконстрикцію розцінювали як патологічну реакцію.

Критерії та умови включення до дослідження:

1.Наявність Фремінгемських критеріїв серцевої недостатності у хворих з хронічними формами ішемічної хвороби серця .

2. Наявність анемічного синдрому (рівень гемоглобіну < 120 г/л), що виникає через 5-7 років після клінічної маніфестації ХСН.

3.Наявність ознак діастолічної дисфункції лівого шлуночка за даними доплерехокардіографії.

4.Виключення інгібіторів АПФ та аспірину із терапії хворих похилого віку з ХСН та проявами

АС за три дні до проведення визначення ниркового ЕРП.

Критерії виключення з дослідження:

1. Попередня до діагностованої ХСН анемія.
2. Гострий коронарний синдром.
3. Первинні хронічні захворювання нирок.
4. Цукровий діабет.
5. Злоякісні новоутворення.
6. Хронічне легеневе серце.
7. Тиреотоксикоз.
8. Гіпертрофічна кардіоміопатія.
9. Рестриктивні ураження міокарда.

ХСН діагностували і оцінювали згідно Рекомендацій Української Асоціації Кардіологів з діагностики, лікування, та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих (2006).

Функціональний клас серцевої недостатності оцінювали за клінічними критеріями NHA (1964) на основі скарг, даних об'єктивного огляду і результатів проб з дозованим фізичним навантаженням (проба з дистанційною ходьбою на протязі 6-ти хвилин).

Структурно-функціональний стан серця вивчали за допомогою одно- і двомірної ехокардіографії (ЕХО-КГ) на апараті "Алока- SSD 630" за стандартною методикою.

Діагностика анемії включала визначення:

- концентрації гемоглобіну сироватки крові;
- середнього об'єму еритроцитів (MCV) і середнього вмісту Hb в еритроциті (MCH) – для визначення виду анемії. Нормативні показники MCV становили 80-100 ; MCH- 27-34 пг;

- вміст ретикулоцитів – для визначення доступності функціонального заліза для еритропоеза.

Статистична обробка проводилася за допомогою пакета аналізу програми «Excel» (Microsoft Office 2006). Проводили кореляційний аналіз і інші стандартні статистичні методи, включаючи критерій t Стюдента (розбіжності середніх значень розцінювали як ймовірні при $p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

У всіх хворих висхідний рівень загального холестерину перевищував 5 ммоль/л, холестерин-ЛПНЩ – 3 ммоль/л, тригліцериди склали 0,45 ммоль/л и холестерин-ЛПВЩ – 0,14 ммоль/л.

Через 3 місяці лікування у всіх випадках рівень загального холестерину знизився до 4,6 ммоль/л, ХС-ЛПНЩ – до 0,12 ммоль/л, зареєстрована тенденція до зменшення рівня тригліцеридів.

Поряд з позитивними змінами в ліпідогамі було виявлене підвищення ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії (табл.1).

В результаті терапії у хворих відмічалась тенденція ($p < 0,05$) до збільшення діаметра плечової артерії. Під впливом лікування ліпітіном А достовірно ($p < 0,05$) збільшувався приріст діаметра плечової артерії.

Таким чином, за даними проби з реактивною гіперемією застосування ліпітіну А приводить до покращення функції ендотелію за рахунок впливу на механізми ендотелій залежної вазодилатації.

Таблиця 1

Вплив терапії ліпітіном А на механізми ендотелійзалежної дилатації за результатами проби з реактивною гіперемією у хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу та проявами анемічного синдрому

Показник	До лікування	Після лікування
Приріст діаметра плечової артерії, %	7,8±1,8	12,08±1,1
Діаметр плечової артерії до проби, см	0,46±0,061	0,50±0,054
Діаметр плечової артерії після проби, см	0,49±0,054	0,56±0,042

Примітка: * - $p < 0,05$

Висновки

1. Застосування ліпітіну у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю та проявами анемічного синдрому у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю та проявами анемічного синдрому вже протягом трьох місяців приводить до значного зниження показників ліпідного спектру: загального холестерина – на 8 %, холестерину ЛПНЩ - на 16,6 %.

2. Покращення ліпідного спектру крові у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю та проявами анемічного синдрому суттєво зменшує вираженість ендотеліальної дисфункції, що дозволяє застосовувати ліпітін в практиці лікаря-терапевта в лікувальному комплексі атеросклерозу.

Література

1. Мітченко О.І., Лутай М.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування.- К.: Четверта хвиля, 2007.-56 с.
2. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих.-К.:Четверта хвиля.2006.-48 с.
3. 3.Статины в современной клинической практике. Методические рекомендации.-Донецк:Норд-Компьютер, 2006.-52 с.
4. Androne A.S., Katz S.D., Lund L. et al: Hemodilution is common in patients with adwansed heart failure // Circulation.-2003.-Vol.107,№2.-P.226-229.
5. Anker S.D., Monaski P., Coatis A.J.S. et al. Heamoglobinlewl is associated with adwerse outeomes in patients with sewere chronik heart failure: results fromthr COPERNICUS stady// Fur. Heart.J.- 2003/-Vol.24 (Abstr.suppl.).-P.487.
6. Annand I., McMurray J.J.V., Whitrone J. et al. Anemia and Its Relationship to Outcome in Heart Failure: Circulation.- 2004.-Vol.110.-P.49-154

7. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W., J.S. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure // Circulation.-2003.-Vol.107.-P.223-225.
8. George J., Patal S., Wexler D. et al. Circulating Trythropoetin Levens and Prognosis in Patients With Congestive Heart Failure. Comparison With Neurohormon and Inflammatory Markers Arch Intern Med. 2005 .- Vol.165.-P.1304-1309.
9. Herzog C.A., Li S., Collins A.J. The impact of congestive heart failure (CHF), chronic kidney disease (SKD) and anemia on survival in the Medicare population //Circulation.-2002.-Vol.106 (suppl.).-P.2333A
10. Silberberg D., Wexler D., Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure // Eur.J.Heart Fail.- 2002. - Vol.4.№6 - P.681-686.
11. Volpe M., Tritto C., Testa U et al. Blood levels of erythropoetin in congestive heart failure and correlation with clinical, haemodynamic and hormonal profiles. //Am J Cardiol 1994.- Vol.74.-P.468-73.
12. Wexler D., Silberberg D., Sheps D. et al. Prevalence of anemia in patients admitted to hospital with a primary diagnosis of congestive heart failure // Int. J. Cardiol.-2004.- Vol.96.-P.79-87.

Summary

USAGE OF LIPITIN IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS AND ANEMIA SYNDROME

Sheiko S.O.

Key words: chronic heart failure, lipitin, anemia syndrome

There was determined lipid decreasing action of lipitin and characteristics of endothelial function in elderly patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic genesis and manifestations of anemia syndrome.

There were examined 64 patients aged $65,3 \pm 5,18$ years with CHF of I-IV functional class with a stable angina pectoris of tension of I-IV functional class and manifestations of anemia syndrome. The patients underwent detailed lipidogram and test with reactive hyperemia to define endothelium dysfunction. Improvement of lipid spectrum of blood decreases expressiveness of endothelium dysfunction. This allows to use lipitin in practice of a doctor-internist for treatment of atherosclerosis.

Department of therapy and family medicine (Faculty of Education Improvement)

Dnipropetrovsk State Medical Academy

Матеріал надійшов до редакції 10. 01. 08.

ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

© Берзін В.І., Стельмахівська В.П.

УДК 613.955:371.7

ПРОБЛЕМИ ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗДОРОВ'Я ШКОЛЯРІВ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ТРУДОВОГО НАВЧАННЯ

Берзін В.І., Стельмахівська В.П.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Національний педагогічний університет ім. М.П. Драгоманова, м.Київ

В статті проаналізовані гігієнічні дослідження проблеми трудового обучения городских и сельских школьников, основные направления этих исследований в различные периоды реформирования системы образования.

Ключевые слова: трудовое обучение, профориентация, учебно-производственный комбинат, школьные мастерские, городские школьники, сельские школьники.

Одним із напрямків гігієнічних досліджень, пов'язаних із збереженням та зміцненням здоров'я дітей шкільного віку є вивчення умов та організації трудового навчання школярів, питань їх професійної орієнтації [12].

Трудове навчання поряд із соціальними, виховними аспектами, може мати і оздоровче значення. Практична робота під час уроків трудового навчання забезпечує зміну виду діяльності (розумової на фізичну), зміну статичного навантаження, пов'язаного з сидінням за партою переважно на динамічне, при раціональній організації сприяти фізичному розвитку школярів. Врахування фізіолого-гігієнічних аспектів при професійній орієнтації школярів, а у віці 13-14 років у більшості випадків формується мотивація до тієї чи іншої професії, дозволяє їм у майбутньому адаптуватись до вибраної професії. В той же час при оволодінні трудовими навичками, тією чи іншою професією, може мати вплив на організм шкідливих та небезпечних чинників навколишнього середовища, що в організмі, який знаходиться на стадії незавершеного морфогенезу, функціонального становлення, може викликати негативні зміни стану здоров'я [1, 2, 4, 17].

В умовах реформування школи змінюється зміст відбуваються зміни і при організації трудового навчання. В той же час залишаються практичні роботи з формуванням відповідних навичок, відбувається становлення профільного навчання за профілем "Технології" у школі з організацією навчання на базі навчально-

виробничих комбінатів. Важливе місце належить і профорієнтаційній роботі.

Проблема збереження та зміцнення здоров'я школярів при організації трудового навчання в загальноосвітніх навчальних закладах є важливим напрямком гігієнічних досліджень та тісно пов'язана зі змінами, які відбуваються у організації загальної освіти дітей та підлітків.

Матеріали та методи дослідження

Нами проведений аналіз матеріалів гігієнічних досліджень з проблеми трудового навчання учнів загальноосвітніх шкіл у різні вікові періоди в містах та сільській місцевості на різних етапах реформування загальної освіти.

Результати та їх обговорення

На кінець 40-х років, коли було створені передумови для впровадження загальної обов'язкової семирічної (восьмирічної) освіти на селі та десятирічної – в місті, перед школою постала проблема, пов'язана з тим, що значна частина учнів після закінчення школи повинна була працювати на виробництві, в той же час їх до цього не готували. Вони не мали ні трудових навичок, ні елементарних знань з виробництва. Підготовка учнів тільки до вступу у вищі навчальні заклади не могла забезпечити потреби суспільства. Для вирішення цієї проблеми було розпочато здійснення політехнічного навчання в школі.

Відповідно до Закону "Про здійснення зв'язку школи з життям і про дальший розвиток системи народної освіти в СРСР" (1958) та відповідного "Закону про зміцнення зв'язку школи з життям і про дальший розвиток системи народної освіти в Українській РСР", згідно з якими було введено обов'язкове восьмирічне навчання, у восьмирічній школі учні повинні були отримувати основи загальноосвітніх і політехнічних знань. Школа повинна виховувати у них любов до праці, готовність до громадсько-корисної діяльності. У середніх загальноосвітніх трудових політехнічних школах з виробничим навчанням учні повинні були отримувати середню освіту і початкову професійну підготовку (протягом 3 років, а з 1964р. – 2 років).

В цей час проводиться робота з гігієнічної оцінки трудового навчання школярів. Дається гігієнічна оцінка умов трудового навчання та їх впливу на організм дітей та підлітків. Вивчається також вплив різних видів праці на функціональний стан організму, загальну працездатність учнів.

Такі дослідження проведені Попович А.Г., Суботкевич Л.Я. (1956), які дали гігієнічну оцінку літньому виробничому практикуму з фрезерувальної справи учнів спеціалізованих класів, що були створені у 1954-1955 навчальному році у середніх школах України. Спеціалізація включала спеціальні заняття та літній виробничий практикум протягом трьох тижнів, починалася з 8 класу і тривала 3 роки. Учні цих класів одночасно з атестатом про закінчення середньої школи отримували свідоцтво про набути кваліфікацію. Вивчення впливу літнього виробничого практикуму, який проводився на базі майстерень ремісничого училища, на функціональний стан та працездатність учнів 8 класів дозволило зробити висновок про відповідність його організації (тривалості навантаження) віковим особливостям 14-15 річних дітей [13].

Приталюк М.С. (1956), вивчаючи вплив фізичної праці на організм учнів 5 класу при проведенні практичних занять на навчально-дослідній ділянці, які були також передбачені навчальним планом з 1954-1955 року, показала, що в дні проведення практичних занять на навчально-дослідній ділянці загальна працездатність школярів підвищувалась на відміну від днів, в які таких занять не було [14].

Результати досліджень з гігієнічних проблем при організації трудового навчання в школах були узагальнені та викладені у роботі В.В.Крижанівської, Л.М.Вайнруб, М.С.Приталюк "Гігієнічні вимоги до організації виробничого навчання в школах" (1960), де дається гігієнічне обґрунтування та практичні рекомендації з організації трудових політехнічних занять на першому етапі навчання (у 8-річній школі- в основному

заняття в шкільних майстернях та на пришкольній ділянці) та на другому етапі (зокрема, в загальноосвітній середній школі) щодо місця уроків трудового навчання в розкладі занять дня та тижня, щодо організації занять, зокрема, щільності завантаження робочого часу, загальної тривалості занять, в т. ч. тривалості безперервної виробничої праці протягом дня, організації перерв, викладені результати вивчення впливу на організм школярів літньої виробничої практики.

На етапі становлення організації трудового політехнічного навчання у школах вирішувалось також питання вибору виду праці. Було рекомендовано при наявності більш легкої і більш важкої праці перевагу віддавати легкій. Зокрема, у сільських школах це заняття в саду, виноградарстві (підв'язування винограду. Заняття на городі (посадка, прополка) як більш важкі, необхідно рекомендувалось регламентувати і чергувати з іншою працею, при якій тіло буде у вертикальному положенні. При роботі у майстернях більш сприятливою з фізіологічної точки зору названо працю по обробці дерева [9].

Вайнруб О.М. та ін. (1963) вивчали вплив сільськогосподарських робіт під час виробничого навчання на стан здоров'я учнів. На той час до 41 % учнів проходило навчання з сільськогосподарського профілю. Найбільш поширеними видами праці при цьому були полеводство, плодородівництво, виноградарство (до 50 % учнів було охоплено цими видами праці).

Було проведено вивчення впливу трьох різних режимів роботи учнів при літніх сільськогосподарських роботах. Показано, що найбільш раціональним є режим дня, який виключає роботу дітей в полі в найбільш жаркі години дня (з 12 до 16 години).

Проведена також робота з фізіологічного обґрунтування норм виробітки при найбільш поширених видах сільськогосподарської праці учнів (прополювання, проривання городніх культур, підв'язування винограду, збирання кукурудзи, помідорів, буряків). Встановлений зв'язок між щільністю завантаження робочого часу та продуктивністю праці дозволив показати, що існуючі на той час норми виробітки (розроблені Українським інститутом педагогіки) можуть бути виконані при щільності роботи, яка викликає несприятливі функціональні зміни і свідчить про надмірне навантаження учнів. Було показано, що продуктивність праці школярів порівняно з погодинними нормами виробітку дорослих складає 40-75 % залежно від видів праці та їх трудомісткості. Доведено, при нормуванні не можна виходити із денних норм виробітку для дорослих, необхідно виходити із вікових фізіологічних можливостей організму з врахуванням енергетичних затрат при певних видах праці [3].

Дослідження з вивчення впливу трудового навчання в сільських школах на організм учнів, які проводились в Київському науково-дослідному інституті загальної та комунальної гігієни ім. А.Н.Марзєєва на базі учнівських бригад в 50 школах різних областей України, тривали протягом кількох років. Вони проводились одночасно з дослідженнями Інституту вікової фізіології дітей та підлітків АПН СРСР, Інституту гігієни ім.Ф.Ф.Ерісмана з цієї проблеми по єдиній програмі з використанням аналогічних фізіологічних методик і передбачали вивчення впливу різних сільськогосподарських робіт відповідно до програми трудового навчання, на функціональний стан організму школярів 5-10 класів.

Результати вивчення умов та організації трудового навчання, пов'язаного з виконанням сільськогосподарських робіт, були узагальнені в монографії "Гігієнічні основи трудового навчання школярів на базі сільськогосподарського виробництва"(1972).

Важливим питанням при організації трудового навчання є нормування піднімання та перенесення вантажу, яке також вивчалось в Інституті гігієни дітей та підлітків МОЗ СРСР та Київському науково-дослідному інституті загальної та комунальної гігієни ім. А.Н.Марзєєва . Рудківська Л.Ф. (1972) провела дослідження з визначення оптимальних норм піднімання та перенесення вантажу для учнів 5-7 класів (12-14 років). Була обґрунтована необхідність встановлення різних норм для дітей 12,13,14 років, а також визначена допустима маса вантажу [15].

В ході організації трудового навчання і виховання в школі виникали нові форми організації трудової підготовки учнів . До них відносяться, зокрема, міжшкільні навчально-виробничі комбінати, які зберігають своє призначення і на сьогодні. Широкий розвиток отримала ця форма організації трудової підготовки учнів 9-10 класів після Постанови Ради Міністрів Союзу РСР №662 від 23.08.74 "Про організацію міжшкільних навчально-виробничих комбінатів трудового навчання і профорієнтації". До завдань навчально-виробничих комбінатів входили навчання школярів початкових навичок праці з вибраної професії, ознайомлення з трудовими процесами на виробництві та змістом праці робітників, професійна орієнтація школярів з метою підготовки їх до свідомого вибору професії. В залежності від місцевих виробничих баз та потреб у робітниках певних спеціальностей визначалися профілі трудового навчання школярів в навчально-виробничих комбінатах.

Зі збільшенням кількості навчально-виробничих комбінатів, зростанням їх ролі при організації трудового навчання школярів проводяться гігієнічні дослідження з вивчення умов та режиму навчально-виробничої діяльності у на-

вчально-виробничих комбінатах при оволодінні початкових навичок за різними професіями, враховуючи їх багатoproфільність. Вивчаються також питання адаптації підлітків на етапі навчання в навчально-виробничих комбінатах, зокрема, в залежності від вихідного рівня мотиваційної спрямованості та психофізіологічних показників, особливості професійної консультації підлітків (медико-фізіологічні аспекти) [2, 4, 16, 17, 18].

З часом ставилось питання про можливість більш раннього початку професійної підготовки школярів. Дослідження з метою наукового обґрунтування умов і режиму навчання 14-річних школярів в міжшкільному навчально-виробничому комбінаті (на прикладі станочних професій) проведені Бесєдіною О.А., Даниленко Г.М. (1991). Особливістю цієї вікової групи є висока чутливість до екзогенних впливів, пов'язана із нестійкістю функціонального стану найважливіших систем організму, однією з причин якої є нейро-гуморальні зміни в організмі [7].

Поряд з навчально-виробничими комбінатами трудове навчання школярів проводилось і на виробництві. Гребняк М.П., вивчаючи організацію та умови трудового навчання школярів на базових підприємствах показав, що основними чинниками, що можуть мати негативний вплив на організм школярів є такі як нераціональна організація трудового навчання, несприятливі умови праці, не враховується також функціональний стан організму на початку навчання при проведенні гігієнічних заходів. Запропонована система гігієнічної оптимізації робочих місць школярів на базових підприємствах, методика фізіолого-гігієнічної атестації робочих місць школярів [5,6].

Придїлялась також увага питанням професійної орієнтації школярів. Зокрема, Савельєвим О.М. та ін.(1991) дано обґрунтування термінів проведення та розроблені рекомендації з професійної орієнтації школярів до початку навчання у навчально-виробничих комбінатах при виборі професій, пов'язаних із значним зоровим навантаженням [11].

Питання впливу умов та організації трудової діяльності учнів різних вікових груп в умовах таборів праці та відпочинку, критерії оцінки функціональної готовності підлітків до участі у сільськогосподарській праці вивчалися Бесєдіною О.А. та ін.(1986), Берзенем В.І., Івановою Л.В. (1988) [1, 8].

Насьогодні в умовах реформування освіти відбуваються зміни, які стосуються також змісту трудового навчання, місця та ролі уроків трудового навчання у навчальній діяльності. Ці зміни мають місце при організації трудового навчання у всіх вікових групах. При цьому акцент робиться на творчу, конструкторську роботу, зменшується динамічна складова у процесі трудового на-

вчання. Трудове навчання школярів в сучасних умовах стає все більш варіативним. Одночасно, професійна підготовка школярів виступає як один із напрямків профільного навчання. Цьому питанню приділяється останнім часом більше уваги з боку педагогів. Актуальним є вивчення і фізіолого-гігієнічних аспектів трудового навчання школярів у різних вікових групах, враховуючи загальні тенденції змін у середній освіті (інтенсифікація навчання, як якісна, так і кількісна, більш ранній початок навчання та збільшення його тривалості), стані здоров'я дітей та підлітків.

Висновок

Гігієнічні дослідження з проблеми трудового навчання школярів, зокрема вивчення умов трудового навчання, гігієнічна оцінка різних форм та методів трудового навчання, їх вплив на функціональний стан організму, загальну працездатність школярів, вивчення особливостей адаптації школярів до профільного навчання за обраною професією та чинників, які впливають на цей процес з врахуванням стану здоров'я сучасних школярів та змін, які відбуваються при реформуванні загальної середньої освіти є важливим напрямком гігієни дітей та підлітків.

Література

1. Беседина А.А., Коренев Н.Н., Мишура А.И. и др. Влияние условий и профиля работ в лагерях труда и отдыха на состояние здоровья детей и подростков // Тез. докл. XI съезда гигиенистов Украинской ССР.- К., 1986. – С.194.
2. Берзинь В.И., Мешков В.М. Гигиеническая оценка и методологические подходы нормирования производительного труда старшеклассников с отклонениями в состоянии здоровья // Современные проблемы гигиены, экологии и охраны здоровья: Тез. докл. XII съезда гигиенистов Украины.- К., 1991.- С.297.
3. Вайнруб Е.М., Крыжановская В.В., Приталюк М.С. и др. Гигиеническая оценка некоторых видов сельскохозяйственного труда учащихся и вопросы их нормирования // Гигиена политехнического и производственного обучения. – М., 1963.- С. 145-150.
4. Гребняк Н.П. Физиологические критерии утомления в процессе обучения швейному делу в учебно-производственных комбинатах // Физиологические проблемы утомления и восстановления: Тез. докл. на Всесоюз. конф.- К., 1985.- Ч.1.- С.106- 107.
5. Гребняк Н.П. Методические аспекты физиолого-гигиенической аттестации рабочих мест школьников на базовых предприятиях // Гиг. и сан. – 1988.- №3.- С.64-66.

6. Гребняк Н.П., Томаш В.В., Машинистов В.В. Система гигиенической оптимизации рабочих мест школьников на базовых предприятиях // Современные проблемы гигиены, экологии и охраны здоровья: Тез. докл. XII съезда гигиенистов Украины.- К., 1991.- С.295-296.
7. Даниленко Г.Н. Гигиенические основы трудового обучения учащихся 8(9) классов в условиях межшкольных учебно-производственных комбинатов (на примере станочных профессий) : Автореф. дис... канд. мед. наук.- К., 1991.- 19 с.
8. Иванова Л.В. Влияние летнего сельскохозяйственного труда городских школьников 13-15 лет на состояние их организма и здоровье: Автореф. дис... канд. мед. наук.- К., 1988.- С.17.
9. Крижанівська В.В., Вайнруб Л.М., Приталюк М.С. Гігієнічні вимоги до організації виробничого навчання в школах.- К., 1960.- с.62.
10. Крыжановская В.В., Вайнруб Е.М. Гигиенические требования к строительству и оборудованию школьных мастерских // Тез. докл. второй республиканской научной конференции по вопросам гигиены детей и подростков.- М., 1956.- С. 10- 11.
11. Определение функционального состояния зрительного анализатора при профессиональной ориентации подростков к освоению профессий, связанных с большой зрительной нагрузкой / О.Н. Савельев., О.М. Жуковский, Н.А. Малица и др.- К., 1991.- 2 с.- Информ. письмо / УНГЦ. Вып.3.
12. Польша Н.С. Приоритетні наукові дослідження з гігієни дитинства – основа нормативно-методичного забезпечення напряму // Тез. докл. XIV з'їзду гігієністів України.- Дніпропетровськ : АРТ-ПРЕС, 2004.- С.190-191.
13. Попович А.Г., Суботкевич Л.Я. К изучению работоспособности учащихся средней школы со специализированными классами// Тез. докл. второй республиканской научной конференции по вопросам гигиены детей и подростков, 14-16 марта 1956 г.- М., 1956.- С.15-17.
14. Приталюк М.С. Гигиеническая оценка работы учащихся на школьном учебно-опытном участке // Тез. докл. второй республиканской научной конференции по вопросам гигиены детей и подростков, 14-16 марта 1956 г.- М., 1956.- С.12-13.
15. Рудковская Л.Ф. Особенности функциональных сдвигов у школьников 12-14 лет при переносе тяжестей в процессе трудового обучения // Сб. аннотаций научно-исследовательских работ по гигиене детей и подростков (за 1969-1970 гг.). – М., 1972.- С.95- 96.
16. Сергета В.Н., Мешков В.М., Перейма В.Я. и др. Прогнозирование работоспособности подростков, обучающихся в межшкольном учебно-производственном комбинате // Вторая Всесоюз. конф. "Возрастные особенности физиологических систем детей и подростков".- М., 1981.- С.278.
17. Сергета В.Н., Волянская Я.И., Голка Н.В. и др. Динамика функционального состояния здоровья организма подростков в течение рабочей недели // Гиг. и сан.- 1987.- №6.- С.16.
18. Сергета И.В. Пути повышения эффективности профессиональной подготовки оператора ЭВМ в условиях учебно-производственного комбината // Тез. докл. XII съезда гигиенистов Украины.- К., 1991.- С. 291.

Summary

PROBLEMS GUARD HEALTH SCHOOLCHILDREN AND ORGANIZATION OF THE LABOR EDUCATION

Berzin V. I., Stelmakhivska V. P.

Keywords: labor education, professional orientation, scholastic-production combine, school workshops, town schoolchildren, rural schoolchildren.

In article are analysed hygienic studies problems of the labor education town and rural schoolchildren, the main trends these studies for different period of the reform the education.

National Medical University, Kiev

Матеріал надійшов до редакції 01. 01. 08.