

Проблеми екології та медицини

Том 15 №5-6 2011

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997

році

Виходить 1 раз на 2 місяці

Зміст

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

ХІРУРГІЧНА ТЕХНОЛОГІЯ ЗАКРИТОГО ІНТРАМЕДУЛЯРНОГО БЛОКУЮЧОГО ОСТЕОСИНТЕЗУ ПРИ
ЛІКУВАННІ ПОСТРАЖДАЛИХ З БАГАТОУЛАМКОВИМИ ПЕРЕЛОМАМИ КІСТОК КІНЦІВОК

Березка М.І., Литовченко В.О., Гарячий Є.В., Рамі А.Ф. Аль Масрі 3

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЙ АНАЛИТИКО-СИНТЕТИЧЕСКОЙ И ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ФУНКЦИЙ ЦНС У
БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

**Жуков В.И., *Белевцов Ю.П., *Винник Ю.А., Книгавко В.Г., Зайцева О.В., Моисеенко
А.С. 9**

МІГРЕНЬ ТА ІНСУЛЬТ: СУЧАСНІ ПЕРСПЕКТИВИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Фисун Ю.О., Фисун С.Ю. 13

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ
ПАРОДОНТИТ, ЯКИЙ ПЕРЕБІГАЄ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ II СТАДІЇ

Щербатих Л.Ю., Гольденберг Ю. М. 16

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ВПЛИВ РЕГУЛЯТОРНИХ ПЕПТИДНИХ КОМПЛЕКСІВ НА ЕКСПРЕСІЮ ПОВЕРХНЕВИХ ГЛІКОПРОТЕЇДІВ
ЛЕЙКОЦИТІВ

Боброва Н.О. 22

ВПЛИВ МОНТЕЛУКАСТУ НА АНТИГЕНСПЕЦИФІЧНУ ІМУННУ ВІДПОВІДЬ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ
ТВАРИН

Куценко Н.Л. 26

РІВЕНЬ ПЕРОКСИДАЦІЇ, ВМІСТ НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ В ТКАНИНАХ СЕРЦЯ ТВАРИН ПІД ВПЛИВОМ ПЕПТИДІВ МОЗКУ В УМОВАХ ГОСТРОГО СТРЕСУ

Куценко Л.О...... 32

РОЛЬ БІЛКІВ BCL-2 І P53 В РЕГУЛЯЦІЇ АПОПТОЗУ, ІНДУКОВАНОГО ЗВ'ЯЗУВАННЯМ МОЛЕКУЛ МНС І ТА ІІ КЛАСІВ В МОНОНУКЛЕАРНИХ КЛІТИНАХ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА АТОПІЧНУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Мамонтова Т.В...... 35

НАНОЧАСТИНКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В БІОЛОГІЇ І МЕДИЦИНІ

Микитюк М.В...... 42

ВПЛИВ АЛІМЕНТАРНОГО СТРЕСОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН АОРТИ ЩУРІВ

Никифорова О.А., Ляшенко В.П...... 51

АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВПЛИВУ ПОЛІОЛІВ НА ОСНОВІ ГЛІЦЕРОЛУ, ЕТИЛЕН- І ПРОПІЛЕНГЛІКОЛЮ

Резуненко Ю.К., Прокопов В.О...... 54

ЕКОЛОГІЧНА МЕДИЦИНА

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ РАБОТНИКОВ ОПЕРАТОРСКОГО ПРОФИЛЯ СТАНЦИИ ДНЕПРОПЕТРОВСК

Никифорова Е. А., Соловьёва Ю. В...... 58

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

МОТИВАЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО ВИВЧЕННЯ МЕДИЧНОЇ БІОЛОГІЇ СТУДЕНТІВ-ПЕРШОКУРСНИКІВ.

Улановська-Циба Н.А...... 62

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ШКІРНО-ЖИРОВИХ КЛАПТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ВЕРХНЬОЇ РІТІДЕКТОМІЇ

Аветіков Д.С...... 66

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ В -БЛОКАТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Беловол А.Н...... 70

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Березка М.І., Литовченко В.О., Гарячий Є.В., Рамі А.Ф. Аль Масрі

УДК 617.572./574+617.582]_001.5_089

ХІРУРГІЧНА ТЕХНОЛОГІЯ ЗАКРИТОГО ІНТРАМЕДУЛЯРНОГО БЛОКУЮЧОГО ОСТЕОСИНТЕЗУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПОСТРАЖДАЛИХ З БАГАТОУЛАМКОВИМИ ПЕРЕЛОМАМИ КІСТОК КІНЦІВОК

Березка М.І., Литовченко В.О., Гарячий Є.В., Рамі А.Ф. Аль Масрі

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, м. Харків

Для предупреждения осложнений при сопоставлении свободно лежащих костных фрагментов при закрытом интрамедуллярном блокирующем остеосинтезе применяли разработанную оригинальную систему гибких проводников, которые позволяют манипулировать костными отломками под контролем ЭОП. Предложенная тактика лечения многооскольчатых переломов костей конечностей в большинстве случаев позволяет выполнить закрытую репозицию отломков, избегая при этом возможных осложнений технического характера, тем самым улучшая анатомо-функциональные результаты лечения.

Ключевые слова: закрытый интрамедуллярный блокирующий остеосинтез, система гибких проводников, лечебная тактика.

Збільшення в структурі травматизму частки травм внаслідок високоенергетичних дій призвело до появи великої кількості постраждалих з тяжкими пошкодженнями опорно-рухового апарату, при яких кісткова тканина та оточуючі м'які тканини страждають на великий ділянки [3, 8, 4]. Вказані пошкодження тяжко переносяться постраждалими, на тривалий час позбавляють їх здатності самостійно переміщатися, та є одним з основних «джерел» незадовільних результатів лікування травм опорно-рухового апарату [8].

Серед різноманіття пошкоджень саме діафізарні переломи довгих кісток є досить поширеними пошкодженнями серед травм у населення України, їх кількість становить 48,5% випадків від усіх переломів довгих кісток, а уламкові та поліфрагментарні переломи складають 16,5% від переломів усіх сегментів кінцівок [2, 14].

До теперішнього часу в питанні лікування постраждалих з багатоуламковими переломами довгих кісток кінцівок немає єдності, в зв'язку з чим лікувальна тактика різних авторів часто буває досить різною та суперечливою.

Лікування постраждалих з діафізарними багатоуламковими переломами довгих трубчастих кісток являє собою велику проблему для травматологів за багатьма причинами. Як правило, такі пошкодження виникають в результаті прямого удару, супроводжуються значним пошкодженням кісток та м'яких тканин, зміщенням кіст-

кових уламків та сколів на значну величину, порушенням кровопостачання та іннервації [13]. Втім кожен сегмент має свої специфічні особливості.

Складність лікування постраждалих з уламковими переломами стегнової кістки визначається рядом факторів. По-перше, це анатомічні особливості (розташування довгої кістки в оточенні значного м'якотканинного масиву, наявність значного плеча розташованої дистальніше ділянки кінцівки), які зумовлюють легке зміщення фрагментів, виникнення інтерпозиції м'яких тканин та уламків, труднодоступність уламкової зони для консервативних способів корекції та саме головне – значна нестабільність уламкових переломів стегнової кістки [6, 9].

В силу своїх анатомічних та функціональних особливостей уламкові переломи кісток гомілки частіше за все не вважаються небезпечними для життя. Але при гаданій простоті діагностики та лікування таких пошкоджень, сам характер перелому, форма площини злому, наявність зміщення уламків, травма м'яких тканин створюють додаткові труднощі для відновлення цілісності кінцівки [1, 10]. Крім того, при лікуванні постраждалих молодого віку, особливо жінок, необхідно враховувати деякі косметичні аспекти: деформацію сегменту, занадто велику кісткову мозоль тощо, що може принести багато прикрості пацієнтам [12]. В лікуванні пошкоджень плечової кістки додаткові труднощі вносить складне розташування судинно-нервових пучків.

Інший важливий фактор – це ексклюзивність клініко-рентгенологічної картини кожного випадку таких травм по локалізації та розповсюдженості зони пошкодження, формі, величині, кількості та взаєморозташуванні фрагментів. Ця обставина диктує кожен раз необхідність індивідуального рішення лікувальних задач [9].

На сучасному етапі ситуація з вибором консервативного чи оперативного метода лікування уламкових переломів очевидна. Значний ріст оперативної активності протягом останніх десятиріч ясно показав, що всі без виключення фахівці віддають перевагу хірургічному методу. Мотивом переваги хірургічного методу є і комплекс соціально-економічних факторів [9]. Як виняток, в якості передопераційної підготовки, а також як основний метод лікування при наявності протипоказань до операції застосовується скелетне витягнення [10].

Але не слід вважати, що хірургічне втручання забезпечить позитивне вирішення питань якості та термінів лікування та реабілітації постраждалих. Надзвичайно актуально на цьому етапі виникає питання вибору адекватного виду остеосинтезу та якісного його виконання [9].

У процесі лікування тяжких ушкоджень опорно-рухової системи в ряді випадків з різних причин припускаються помилки, що негативно позначаються як на термінах лікування хворих, так і на його кінцевих результатах. Детально вивчивши причини, що зумовили порушення нормального функціонування опорно-рухової системи, М.О. Корж із співав. (2010) вказують на лікарські помилки, які зустрічаються найбільш часто. Такими є:

- недостатня оцінка ступеня тяжкості ушкодження;
- використання методу лікування та способу фіксації, що не відповідають характеру травматичного ушкодження сегменту та стану пацієнта;
- відсутність анатомічної репозиції відламків за наявності осьових та ротаційних зміщень;
- використання несертифікованих «саморобних» імплантів з неякісного матеріалу;
- недотримання технології остеосинтезу, відсутність стабільності в системах «кістка-кістка», «кістка-імплант», недостатній гемостаз;
- необґрунтована зміна методу лікування;
- відсутність спадкоємності на етапах лікування;
- неадекватне відновне лікування та медична реабілітація [7].

Аналіз помилок, що виникають у процесі лікування, визначив, що найбільш поширеними були:

- помилки на етапі діагностики, планування хірургічного втручання та вибору адекватного методу фіксації;
- необ'єктивна оцінка характеру анатомічних та функціональних порушень опорно-рухового апарату;
- невикористання сучасних технологій лікування;
- невідповідність вибраних імплантів та технології втручання отриманому пошкодженню та меті хірургічного лікування.

Мета роботи – покращення результатів лікування постраждалих з багатоуламковими переломами кісток кінцівок методом інтрамедулярного блокуючого остеосинтезу на основі аналізу помилок та ускладнень, які виникали при їх лікуванні.

Матеріали і методи дослідження

В основу даної роботи покладені результати клінічного спостереження за 50 постраждалими з багатоуламковими діафізарними переломами кісток кінцівок. Хворі знаходились на стаціонарному лікуванні в травматологічному відділенні та відділенні політравми Харківської обласної клінічної лікарні – Центрі екстреної медичної допомоги та медицини катастроф з 2007 по 2011 рр. Обстежені хворі були віком від 17 до 76 років.

До клініки постраждали були доставлені в ургентному порядку машиною швидкої допомоги з місця одержання травми або у відстроченому порядку по лінії Центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф після надання їм медичної допомоги в районних лікарнях. Терміни та обсяг проведених лікувальних заходів залежав від наявності супутніх ушкоджень.

Хворі були поділені на дві групи.

I група – контрольна, складалася з хворих з уламковими переломами довгих кісток, які лікувалися традиційним методом – черезкістковим остеосинтезом апаратами зовнішньої фіксації (29 хворих).

II група – основна група, складалася з хворих з уламковими переломами довгих кісток, яким виключно був виконаний інтрамедулярний блокуючий остеосинтез (21 хворий).

Основними причинами отриманих травм були дорожньо-транспортні пригоди та падіння з висоти.

Всі госпіталізовані пацієнти проходили всебічне клініко-рентгенологічне ортопедичне обстеження за загальноприйнятою схемою. Хворі, які отримали травму в результаті дорожньо-транспортної пригоди або кататравми, обов'язково підлягали огляду хірургом, нейрохірургом, при наявності пошкоджень чи патології інших органів та систем – відповідним фахівцем. Оцінювали стан усіх анатомо-функціональних систем та, в разі необхідності, розпочинали відповідну терапію.

Головну увагу приділяли рентгенологічному дослідженню, яке включало рентгенографію травмованого сегменту у 2-х стандартних проекціях. У деяких випадках виконували рентгенографічне дослідження у додаткових проекціях.

Аналізуючи первинні рентгенограми, звертали увагу на локалізацію та характер перелому (його площа, кількість та ступінь зміщення відламків тощо). Обираючи тактику лікування насамперед оцінювали стан шкіряних покривів пошкодженого сегменту, загальний стан хворого, наявність супутньої патології або поєднаних пошкоджень, можливість виникнення ускладнень (гіпостатичних, судинних, інфекційних тощо).

В залежності від типу перелому хворі були розподілені наступним чином (табл. 1).

Таблиця 1
Розподіл хворих в залежності від типу перелому

Локалізація перелому	I група			II група		
	B3	C1	C3	B3	C1	C3
Стегно	3*	4*	2	4	1+1**	4
Гомілка	5*	11*	4	-	3	4
Плече	-	1	1	1	2+1**	1
Всього	8	16	7	5	8	9

Примітка: * - поєднане пошкодження стегнової та великогомілкової кісток;

** - поєднане пошкодження стегнової та плечової кісток

В залежності від часу, який пройшов з моменту травми, загального стану постраждалих, наявності супутніх пошкоджень та змін соматичного стану оперативні втручання виконувались в різні терміни (табл. 2).

Таблиця 2
Терміни оперативних втручань

Терміни оперативних втручань	I група	II група
1-а доба	18*	7
2–10 – а доба	5	9
Пізніше 10-ї доби	7*	5

Примітка: * - одному хворому з поєднаним пошкодженням стегнової кістки та кісток гомілки операції втручання були виконані в різні терміни, а саме – остеосинтез кісток гомілки протягом 1-ої доби, стегнової кістки - пізніше 10-ї.

Хворим, доставленим машинами швидкої допомоги, а також з районних лікарень, на попередньому етапі лікування були використані такі методи остеосинтезу або тимчасової фіксації уламків (табл. 3).

Таблиця 3
Методи лікування, використані на попередніх етапах

Метод лікування	I група	II група
Остеосинтез апаратом зовнішньої фіксації	7	1*
Фіксація гіпсовою пов'язкою	9	3
Скелетне витягнення	7	13+1*
Транспортна іммобілізація	6	4

Примітка: * - одному хворому з поєднаним пошкодженням стегнової та плечової кісток на попередньому етапі лікування застосовувалося скелетне витягнення за стегнову кістку та остеосинтез апаратом зовнішньої фіксації плечової кістки.

Результати та їх обговорення

Складності виконання інтрамедулярного блокуючого остеосинтезу у випадку багатуламкового характеру перелому зумовлені руйнуванням кістки на протязі та значним зміщенням уламків, що не завжди дозволяє виконати їх закриту репозицію.

Нами були виявлені та проаналізовані основні ускладнення технічного характеру, з якими ми зустрілися під час виконання оперативних втручань.

По перше, наявність інтерпозиції м'яких тканин в зоні перелому досить часто не дозволяє виконати за-

крити репозицію уламків, навіть при добре релаксованих м'язах оперованої кінцівки. Після декількох невдалих спроб закритої репозиції нам доводилося робити невеликий (до 5-6 см) розтин шкіри і виконувати відкрите співставлення уламків та проводити спицю-орієнтир під контролем ока та пальпаторно.

По-друге, при вдалій спробі закритої репозиції кісткових уламків, після інтрамедулярного введення стержня може спостерігатися ефект «телескопування», тобто зміщення відламків за довжиною, що частіше за все спостерігається при косій зоні перелому (накладання фрагментів один на одного). Звичайно таке вкорочення буває близько 0,5 – 1,5 см.

Третьою складністю при виконанні закритого інтрамедулярного остеосинтезу є неусунене зміщення вільних кісткових уламків, які можуть відстояти від свого ложа на досить значній відстані. При відкритому способі остеосинтезу такої проблеми не існує, оскільки є можливість репонувати та співставити уламки за допомогою хірургічного інструментарію. У випадку закритого способу інтрамедулярного блокуючого остеосинтезу, особливо при проведенні оперативного втручання пізніше 10-ї доби, майже неможливо змінити положення вільних уламків, що, беззаперечно, впливає на терміни та результати лікування.

В деяких випадках вільні мілкі кісткові фрагменти змішувалися, та попадали в кістково-мозковий канал, що значно ускладнювало закрите введення спиці-орієнтиру та стержня, інколи приводячи до його заклинення.

Виконуючи закритий інтрамедулярний остеосинтез дуже важливо не тільки відновити довжину сегменту, а й контролювати та зберігати правильні осьові взаємовідносини між фрагментами та кінцівки в цілому. Так, при вдалій спробі закритого введення спиці-орієнтиру та наступного введення стержня при багатуламковому переломі може виникнути порушення вісі кінцівки.

Для попередження наведених ускладнень, особливо при закритому співставленні вільно розташованих кісткових фрагментів для попередження вклинення їх у кістково-мозковий канал, використовували розроблену оригінальну систему гнучких провідників, які дозволяють маніпулювати кістковими уламками під контролем ЕОП (Патент України №59031) [5]. Загальний вигляд провідників наведений на рис. 1.



Рис. 1 Загальний вигляд провідників

Провідник у вигляді гнучкої порожнистої трубки має ножичний механізм для усування інтерпозиції м'я-

ких тканин і дрібних фрагментів кісток, містить гнучкий порожнистий кожух та ножиці, причому діаметр гнуч-

кого порожнистого кожуха з ножицями менше внутрішнього діаметра порожнистої трубки провідника.

Запропонований провідник вводять в кістково-мозковий канал, та, під контролем ЕОП, за допомогою кінцевих захватів виконують маніпуляції з кістковими уламками та м'якими тканинами. Вказана конструкція дозволяє вивільнити кістково-мозковий канал від уламків, наблизити фрагменти кістки до материнського ложа, усунути інтерпозицію м'яких тканин. Постраждалим II групи оперативні лікування проводилися з використанням запропонованої методики.

Після усунення інтерпозиції або співставлення уламків провідник заводиться у дистальний відламок, після чого по ньому заводиться спиця-направитель та канюльований стержень, виконується його блокування.

Результати лікування хворих з багатоуламковими переломами довгих кісток кінцівок оцінювали по методиці анатомо-функціональних результатів лікування переломів довгих кісток, запропонованою С.Д. Тумяном (1983) [11], в нашій модифікації.

Суть методики базується на тому, що під час оцінки результатів лікування враховуються (у балах) основні клініко-рентгенологічні ознаки. Було враховано шість критеріїв (ознак), кожна з яких оцінюється числовим виразом 0, 1 або 2 бали. При цьому 2 бали – такі анатомічні та функціональні ознаки, які розцінюються як цілком позитивні. 1 бал відповідає значенням, які є задовільними лише при оцінці найближчих результатів. Ці значення можуть змінюватися на позитивні при подальших лікувальних і реабілітаційних заходах, або на негативні при неадекватності останніх. 0 балів – значення анатомо-функціональних критеріїв, які оцінюються незадовільно.

Оцінка результатів лікування переломів кісток кінцівок проводилася на момент їх консолидації. Враховувались такі критерії, як обсяг рухів в суміжних суглобах, укорочення, деформація кінцівки, рентгенологічні дані, наявність нейро-дистрофічних порушень та гнійно-некротичних ускладнень.

Добрими вважали такі результати, при яких наступала повна консолидація перелому, повністю відновлена вісь та довжина сегменту, відсутнє обмеження рухів у суміжних суглобах, відсутній нейро-дистрофічний синдром та гнійно-некротичні ускладнення.

Задовільними вважали результати, при яких наступило зрощення перелому, відновлення або незна-

чне порушення довжини та осі кінцівки, можлива наявність контрактур в суміжних суглобах, яка потребує подальшої реабілітації. Також можливі нейро-дистрофічні прояви – набряки, атрофія м'язів до 2 см.

Незадовільним вважали результати, при яких були виявлені порушення остеорепації у вигляді несправжніх суглобів, незрощень перелому чи дефекту кістки, консолидація перелому в функціонально невідповідному положенні, наявність гнійно-некротичних ускладнень, стійкі контрактури в суміжних суглобах, які потребують наступного оперативного лікування, нейро-дистрофічний синдром у вигляді парезів чи паралічу м'язів.

Одним з найбільш значущих показників якості реабілітації є відновлення рухів в суглобах. Для більш точної оцінки обсягу рухів використані об'єктивні числові дані в градусах. Укорочення сегменту вимірюється в сантиметрах, деформація – в градусах.

Консолидація переломів оцінюється за рентгенологічними ознаками, та може бути у вигляді консолидованого перелому, сповільненої консолидації, хибного суглобу, неконсолідованого перелому або дефекту кістки. Також оцінюється відсутність чи наявність нейро-дистрофічного симптомокомплексу (набряки, парез або параліч м'язів) та гнійно-некротичних ускладнень (місцеві м'якотканинні або остеомієліти).

Соціальну реабілітацію хворих і відновлення працездатності як один із критеріїв оцінки результатів лікування переломів ми не враховували, оскільки велика частка пацієнтів (в нашому дослідженні 80%) не зверталася до медико-соціальних експертних комісій, так як працюють в недержавних установах чи підприємствах, не мають постійного місця роботи чи не працюють зовсім. Тому оцінити відновлення працездатності та повернення хворого до попередньої професії, перехід на іншу роботу чи інвалідність з приводу наслідків травм не є можливим.

Косметичний дефект кінцівки, біль, підвищена втомлюваність в якості самостійних критеріїв не розглядалися, оскільки вони суб'єктивні, а фактори, які до них призводять, враховані в інших ознаках.

Суму балів в межах 12 – 14 вважали як добрий результат, в межах 9 – 12 – як задовільний, показник менш ніж 8 балів віднесено до незадовільного результату.

Загальні результати лікування хворих обох клінічних груп представлені в табл. 4.

Таблиця 4
Результати лікування переломів кісток кінцівок

Клінічна група	Кількість пацієнтів	Результати лікування		
		Добрі	Задовільні	Незадовільні
I	29	23 (79,3%)	5 (17,2%)	1 (3,5%)
II	21	19 (90,4%)	2 (8,6%)	-

Середні терміни консолидації неоднакові по групах, також залежать від обраного методу лікування. Середні терміни консолидації різних сегментів (плече, стег-

но, гомілка) при позитивних та задовільних результатах лікування наведені в таблицях 5 – 7.

Таблиця 5
Середні терміни консолидації переломів плечової кістки (міс)

Клінічна група	Кількість спостережень	Методи лікування		
		Остеосинтез апаратами зовнішньої фіксації	Закритий інтрамедулярний блокуючий остеосинтез	Відкритий інтрамедулярний блокуючий остеосинтез
I	2	4,0±0,2	-	-
II	5	-	3,2±0,3	-

Таблиця 6
Середні терміни консолідації переломів стегнової кістки (міс)

Клінічна група	Кількість спостережень	Методи лікування		
		Остеосинтез апаратами зовнішньої фіксації	Закритий інтрамедулярний блокуючий остеосинтез	Відкритий інтрамедулярний блокуючий остеосинтез
I	9	6,2±0,6	-	-
II	10	-	4,8±0,5	5,1±0,6

Середні терміни зрощення багатуламкових діафізарних переломів довгих кісток кінцівок співпадали з

функціональним відновленням кінцівки переважно в II групі.

Таблиця 7
Середні терміни консолідації переломів кісток гомілки (міс)

Клінічна група	Кількість спостережень	Методи лікування		
		Остеосинтез апаратами зовнішньої фіксації	Закритий інтрамедулярний блокуючий остеосинтез	Відкритий інтрамедулярний блокуючий остеосинтез
I	20	5,1±0,5	-	-
II	7	-	3,7±0,4	3,8±0,4

Результати лікування хворих II групи вказують на значно більший відсоток саме позитивних результатів лікування. В цій групі випадків порушення репаративного остеогенезу не відмічено, а терміни консолідації вказують на оптимізацію процесів остеорепарації.

Висновки

1. Аналіз основних технічних складностей при виконанні закритого інтрамедулярного остеосинтезу призвів до удосконалення існуючої хірургічної технології.

2. Розроблена та впроваджена в клінічну практику оригінальна система гнучких провідників, які дозволяють маніпулювати кістковими уламками під контролем ЕОП.

3. Запропонована тактика лікування багатуламкових переломів кісток кінцівок дозволяє виконати закриту репозицію уламків, уникаючи при цьому можливих ускладнень технічного характеру, там самим покращуючи анатомо-функціональні результати лікування.

Література

- Горидова Л.Д. Применение аппаратов внешней фиксации при лечении диафизарных переломов костей голени и их последствий / Л.Д. Горидова, К.К. Романенко // Травма. – 2005. - №1, Том 6. – С. 64 – 70.
- Диафизарные переломы в структуре травматизма населения Украины / Г.В. Гайко, А.В. Калашников, В.А. Боер [и др.] // Тези доповідей XIV з'їзду ортопедів-травматологів України. – Одеса, 2006. – С. 9 – 10.
- Карасев А.Г. Чрескостный остеосинтез по Илизарову при лечении больных с одновременными переломами бедра и голени / А.Г. Карасев // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2002. - №1. – С. 8 – 11.
- Комплексне лікування хворих із множинними переломами кісток кінцівок / [Кривенко С.М., Климовицький В.Г., Рушай А.К., Донченко Л.І.]. – Донецьк: ТОВ «Наука», 2005. – 160 с.
- Пат. 59031 Україна, МПК А61В 17/72 (2006.01), А61В 17/56 (2006.01). Пристрій для інтрамедулярного остеосинтезу при багатуламкових переломах довгих кісток / Литовченко В.О., Аль-Масрі Рамі А.Ф., Гарячий Є.В., Толмачов М.Г. – заявл. 16.02.2011; опубл. 26.04.2011, Бюл. № 8.

- Пичхадзе И.М. Некоторые новые направления в лечении переломов длинных костей и их последствий / И.М. Пичхадзе // Вестник травматологии и ортопедии. – 2001. - №2. – С. 40 – 44.
- Помилки та ускладнення в ортопедо-травматологічній практиці / М.О. Корж, Д.О. Яременко, Л.Д. Горидова [та ін.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2010. - №2. – С. 5 – 10.
- Сравнительная оценка методов остеосинтеза при полисегментарных переломах нижних конечностей \ Соколов В.А., Бондаренко А.В., Бялик Е.И. [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2006. - №4. – С. 3 – 8.
- Стадников В.В. Мотивация выбора метода лечения и вида остеосинтеза при оскольчатых переломах бедра / В.В. Стадников, А.С. Кузнецов, А.П. Барабаш // Гений ортопедии. – 2004. - № 4. – С. 41 – 45.
- Трофимов А.Н. О лечении диафизарных переломов голени / А.Н. Трофимов, С.И. Черновол, О.Г. Дунай // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2004. - №1. С. 21 – 24.
- Тумян С.Д. К итогам дискуссии об оценке исходов лечения переломов длинных трубчатых костей / С.Д. Тумян // Ортопедия травматология и протезирование. – 1983. - №6. – С. 63–65.
- Чрескостный остеосинтез по Илизарову при лечении пострадавших с закрытыми диафизарными оскольчатыми переломами костей голени / С.И. Швед, Ю.М. Сысенко, В.А. Щуров [и др.] // Гений ортопедии. – 1999. - №4. – С. 63 – 66.
- Швед С.И. Способы управления осколками при лечении больных с закрытыми диафизарными оскольчатыми переломами длинных трубчатых костей / С.И. Швед, Ю.М. Сысенко // Гений ортопедии. – 1997. - №1. – С. 41 – 44.
- Шимон В.М. Перспективні напрямки лікування діафізарних переломів кісток гомілки / В.М. Шимон, А.А. Шерегій // Травма. – 2010. – Том 11, №4. – С. 363 – 366.

Summary

SURGICAL TECHNOLOGY FOR CLOSED INTRAMEDULLARY OSTEOSYNTHESIS DURING THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIFRAGMENTAL FRACTURES OF LIMB BONES

Berezka M.I., Litovchenko V.O., Garyachiy Ye.V., Rami A.F. Al-Masri

Key words: closed intramedullary blocking osteosynthesis, system of flexible conductors, medical tactics.

In order to prevent complications when comparing the loose-lying bone fragments in closed intramedullary blocking osteosynthesis the newly developed original system of flexible wires which allow the manipulation of bone fragments under IC control was applied. The proposed treatment strategy of multifragmental fractures of limb bones in most cases allows to perform the closed reduction of bone fragments, in doing so avoiding the potential complications of technical nature, thereby improving the anatomical and functional results of treatment.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv

District clinical hospital – Center for emergency and disaster medicine, Kharkiv

Матеріал надійшов до редакції 01.12.2011 р.

© Жуков В.И., *Белевцов Ю.П., *Винник Ю.А., Книгавко В.Г., Зайцева О.В., Моисеенко А.С.

УДК 616.351-006-089

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЙ АНАЛИТИКО-СИНТЕТИЧЕСКОЙ И ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ФУНКЦИЙ ЦНС У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Жуков В.И., *Белевцов Ю.П., *Винник Ю.А., Книгавко В.Г., Зайцева О.В., Моисеенко А.С.

Харьковский национальный медицинский университет

*Харьковская медицинская академия последиplomного образования

Вивчено стан аналітичних та психоадаптаційних процесів у хворих колоректальним раком (КРР), їх прогностичне значення та обґрунтовано необхідність психологічної корекції. Досліджені оціночні групові показники аналітико-синтетичної діяльності кори головного мозку, поведінкових реакцій, психічного стану хворих на колоректальний рак (n=81) і групи умовно здорових пацієнтів (n=43). В результаті аналізу рівнів конфліктності запропоновано математичну модель, яка пов'язує стан розвитку КРР з деякими соціально-середовищними ризик-факторами, що можуть формувати порушення нейро-гуморальної регуляції гомеостазу та приймати участь у механізмах розвитку канцерогенезу. Зважаючи на участь вищої нервової системи у розвитку соматичної патології, актуальним є проведення корекції психічного стану хворих на КРР у до- та післяопераційний періоди, що може мати позитивне прогностичне значення в ефективності патогенетичної терапії.

Ключові слова: колоректальний рак, аналітико-синтетична та поведінкова функції ЦНС, математична модель.

В настоящее время наблюдается прогрессирование злокачественной заболеваемости на фоне ухудшения социально-средовых условий жизни населения, ингибирования неспецифической резистентности организма и появления новых вредных риск-факторов, возникших с изменением экономических условий в нашей стране. Многие авторы отмечают, что существенную роль в развитии рака толстого кишечника играют питание, дисбактериозы, плохие экологические условия, хронические заболевания инфекционной и не инфекционной природы, эмоциогенный стресс и пр., что нарушает кооперативное взаимодействие интегративных систем контроля гомеостаз на фоне формирования иммунологической недостаточности [2, 5, 8]. Однако, несмотря на имеющиеся данные о различных аспектах формирования патологических процессов в организме, изучению вредных социально-средовых факторов, а также психологическому оцениванию на сегодняшний день не уделяется должного внимания [3, 9]. Среди таковых выделяют: отсутствие работы, невозможность иметь жилье, неуверенность в завтрашнем дне, невозможность получения бесплатной медицинской помощи и образования в полном объеме, плохое материальное положение, отсутствие условий для создания полноценной семьи, расслоение общества на богатых и бедных, преграды в реализации профессиональной деятельности, бездуховность и отсутствие веры, рост наркомании, токсикомании и др. Учитывая задействованность высшей нервной системы в развитии соматической патологии, это в полной мере может быть отнесено и к этиологическим риск-факторам увеличения заболеваемости рака толстого кишечника, принимающим участие в формировании нейроэндокринной, метаболической, иммунологической и молекулярно-генетической дисфункций. Поэтому, представляет интерес, как один из аспектов проблемы изучения этиологии и патогенеза опухолевого роста, исследование состояния аналитико-синтетической деятельности

головного мозга, поведенческих реакций и психических нарушений, которые отражают течение метаболических процессов в высших отделах центральной нервной системы.

Учитывая выше сказанное, целью работы явилось изучение состояния аналитических и психоадаптационных процессов у больных колоректальным раком, их прогностическое значение и обоснование необходимости психологической коррекции.

Материалы и методы исследования

Для оценки уровня конфликтности пациентов в клинической практике широко используется тест «Незаконченные предложения» (НП), который позволяет дать качественную оценку и определить состояние аналитических, поведенческих и психоадаптационных процессов [3, 6, 9]. В условиях проведения этого теста у обследуемых определяется уровень конфликтности по отношению к семье, матери, отцу, лицам противоположного пола, половой жизни, товарищам, знакомым, подчиненным, коллегам по работе, вышестоящим лицам, сознание вины по отношению к себе, прошлому, будущему, цель личности и др. Клиническая оценка законченных ответов определяется, кроме общепринятых психологических понятий, также опытом экспериментатора. Каждый ответ в системе отношений оценивается по трехбалльной шкале (0, 1, 2 балла): 0 баллов – безразличие, то есть адаптация не нарушена, конфликт не выявлен; 1 балл – отношение умеренно отрицательное, но испытуемый сам видит пути разрешения конфликта (преодолимый конфликт); 2 балла – отношение выражено отрицательное ввиду наличия непреодолимых конфликтов, что свидетельствует о нарушении адаптации и необходимости проведения психотерапевтической коррекции. При выполнении исследований нами проведено анонимное анкетирование двух категорий пациентов. В первую категорию были включены (n =81) больные колоректальным раком (КРР) в возрасте от 40 до 73 лет, имеющие 2, 3 и 4 стадии опухолевого процесса.

Из них рак прямой кишки (РПК) установлен у 37 пациентов (20 – мужчины; 17 – женщины), рак поперечно-ободочной кишки (РПОК) выявлен у 14 больных (8 – мужчины; 6 – женщины), рак слепой кишки (РСлК) обнаружен у 16 человек (9 – мужчины; 7 – женщины) и рак сигмовидной кишки (РСигК) определен у 14 больных (8 – мужчины; 6 – женщины). Вторую категорию представляли условно здоровые мужчины (n=27) и женщины (n=16) аналогичного возраста. Все обследуемые при анкетировании дописывали 60 «незаконченных предложений», которые были разделены на 15 групп (в каждой содержалось по 4 дописанных ответа) и представляли собой отражение аналитико-синтетической деятельности коры головного мозга, состояния поведенческих и психических нарушений. На основании бальной шкалы оценивался суммарный индекс психического состояния (J). Для 0 – баллов рассчитывался – J₁, 1-го балла – J₂ и 2-х баллов – J₃. Индекс J представляет собой отношение суммы ответов по 15 группам к общему количеству пациентов в группе: $J = \frac{\sum S_1}{n} + \frac{\sum S_2}{n} + \frac{\sum S_3}{n}$ или $J = J_1 + J_2 + J_3$, где n – ко-

личество пациентов в группе наблюдения; S₁, S₂, S₃ – общее количество безразличных ответов, умеренно отрицательных и резко отрицательных, соответствующих 0, 1, 2 баллам.

На основании полученного объема информации ведущей задачей являлось выделение наиболее зна-

чимых психогенных риск-факторов или их комбинаций, оказывающих существенное влияние на механизмы формирования онкологического процесса. Возможность решения такой задачи дает применение метода многомерного статистического анализа с применением регрессионного и факторного анализов [1, 4, 7], реализованных на персональном компьютере с помощью прикладных программ ВМДР. Были выбраны оценочные показатели физического развития пациентов (рост, вес, окружность грудной клетки, талии, бедер, артериальное давление, жизненная емкость легких, частота сердечных сокращений), их поведенческие реакции и психическое состояние. Среди дескрипторов использованы такие факторы риска конфликтности, которые дают возможность с достаточной точностью судить об их влиянии на условия формирования и развитие патологии, что позволило найти аналитическое выражение, определяющее патологический процесс как функцию информативных параметров конфликтности. Использовались пошаговая регрессия, регрессия на главные компоненты, метод экстремальной группировки параметров с последующей регрессией на факторы [4, 7].

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования оценочных групповых показателей аналитической функции ЦНС у больных КРР и «условно здоровых» представлены в таблице 1.

Таблица 1
Оценочные групповые показатели аналитической функции ЦНС, поведенческих реакций и психического состояния пациентов

№ группы	Законченные предложения на 60 вопросов (по 4 ответа родственных в группе)	Больные КРР (n=81)			Условно здоровые (n=43)		
		S ₁	S ₂	S ₃	S ₁	S ₂	S ₃
1	Отношение к семье	9	4	1	2	2	1
2	Мужчинам, женщинам	23	15	7	3	4	2
3	Жизни	48	32	11	7	3	1
4	Вышестоящим лицам на работе	38	30	13	4	6	2
5	Подчиненным	7	5	2	2	2	4
6	Сотрудникам	8	6	3	1	2	2
7	Самому себе	19	14	6	2	4	2
8	Прошлому	32	38	13	2	3	1
9	Будущему	51	24	6	3	4	2
10	Отцу	4	2	1	2	1	0
11	Матери	1	1	1	1	1	0
12	Друзьям, знакомым	33	36	12	8	7	1
13	Страхи и опасения	40	39	2	9	4	2
14	Сознание вины	28	17	4	3	6	1
15	Жизненные цели	44	31	6	4	3	1
Индекс психического состояния: J=J ₁ +J ₂ +J ₃ или $J = \frac{\sum S_1}{n} + \frac{\sum S_2}{n} + \frac{\sum S_3}{n}$		J ₁ =4,75	J ₂ =3,5	J ₃ =1,06	J ₁ =1,2	J ₂ =1,1	J ₃ =0,51

Примечание: $\sum S_1$, $\sum S_2$, $\sum S_3$ – общее количество соответственно: безразличных, умеренно отрицательных и явно отрицательных ответов; n – количество пациентов в группах.

Обнаружено, что суммарный индекс психического состояния (J) у больных КРР составляет 9,31, тогда как в группе условно здоровых пациентов он был равен 3,87, т.е. в 2,4 раза превышает уровни группы сравнения. Установленная динамика индекса психического состояния у больных КРР свидетельствует об изменении при данной патологии аналитико-синтетической деятельности высших отделов ЦНС, поведенческих реакций и психического состояния, что может быть обусловлено вовлечением и участием

аналитических и регуляторных структур головного мозга в развитии механизмов канцерогенеза, факторами риска которого могут быть вредные социально-средовые условия и психогенные стресс-факторы. Исследования показывают значительные различия в сопровождении аналитической функции, психическом состоянии и адекватности поведенческих реакций у двух сравниваемых групп. Наиболее существенными различиями и ведущими конфликтными социально-средовыми факторами являлись: отношения между

мужчинами и женщинами, отношение к жизни, вышестоящим лицам по работе, прошлому и будущему, друзьям и знакомым, страхи и опасения, жизненная цель, сознание вины. Практически 50% больных КРР безразлично, 35% – умеренно отрицательно и более 10% – явно отрицательно относятся к самому себе. Более 70% безразличны к прошлому и пессимистично представляют будущее, что явно отражает их депрессивное состояние и нарушение метаболических процессов в ЦНС. Отношение к подчиненным, сотрудникам, отцу, матери, сестрам, братьям, близким родственникам не оказывало значимого влияния на индекс психического состояния у группы наблюдения, хотя этот показатель и был несколько выше у больных КРР, он характеризовался в основном безразличным отношением.

Полученные результаты свидетельствовали о необходимости проведения у большей части пациентов психотерапевтической и психоадаптационной коррекции, что имеет важное значение при оптимизации патогенетической терапии. Так, установленные высокие уровни конфликтности больных КРР с вышестоящими лицами по работе, друзьями и знакомыми отражает нарушение поведенческих реакций и состояние обмена тормозных и возбудимых медиаторов ЦНС, принимающих участие в энергетическом метаболизме головного мозга и адаптационных реакциях организма. Это бесспорно указывает на то, что все больные КРР нуждаются в реабилитационных мероприятиях, направленных на повышение уровня психологи-

ческой адаптации и устойчивости к эмоциональным стресс-факторам.

Анализ основных показателей конфликтности и их тесная связь с развитием системного дисбаланса в организме больных КРР подтверждалась данными многомерного статистического анализа. Так, установлено что регрессия на главные компоненты и экстремальная группировка параметров обнаружили близкие результаты, что свидетельствует о существовании тесной связи и правильном выборе показателей конфликтности. Главные компоненты определялись как собственные факторы корреляционной матрицы с последующим построением регрессии социально-средовых конфликтных показателей риска развития канцерогенеза на главные компоненты. Для нахождения наилучшей регрессии использовался диалоговый режим, позволяющий соединить преимущества компьютера в скорости обработки числовой информации с опытом и знаниями специалиста, отбирающего наилучший вариант модели. В результате процедуры нахождения главных компонент обнаружено, что все анализируемые ответы по 60 «незаконченным предложениям», сопряженные с аналитико-синтетическим, психическим и поведенческим состоянием пациентов, описываются четырьмя факторами (F_1, F_2, F_3, F_4) как для одной, так и для другой группы наблюдения (больные и условно здоровые). При этом выявленная доля дисперсии, объясняемая факторами, составляла 92%, а сами факторы представляли собой линейные комбинации исследуемых социально-средовых параметров конфликтности (табл. 2).

Таблица 2
Коэффициенты линейных комбинаций оценочных показателей, выражающих социально-средовые факторы конфликтности, как функции параметров

Исследуемые параметры	F_1	F_2	F_3	F_4
I – Показатели физического развития (P_i)				
P_1 – неудовлетворительное	-0,04	0,03	0,04	-0,02
P_2 – удовлетворительное	-0,03	0,05	0,03	0,04
P_3 – хорошее	0,04	0,02	0,05	0,03
II – Социально-средовые факторы конфликтности:				
A – отношение к семье, отцу, матери, сестрам, братьям, близким родным	-0,02	-0,04	0,03	0,05
B – отношение к своей семье, лицам противоположного пола, половой жизни	-0,15	-0,22	0,27	0,34
B – отношение к товарищам, знакомым, подчиненным, коллегам на работе, вышестоящему руководству	0,38	0,42	0,36	-0,48
Г – отношение к себе, работе, прошлому, настоящему, будущему, цели жизни, болезни	-0,46	-0,37	-0,52	-0,40
Д – неуверенность в себе, неспособность, страхи и опасения	-0,54	-0,42	-0,43	-0,56
Е – отношение к труду, общественной работе и социально-средовым условиям	-0,26	0,35	-0,24	0,29
S_1 – безразличное отношение, адаптация не нарушена, конфликт не выявлен	0,10	0,13	-0,22	-0,20
S_2 – отношение умеренно отрицательное, конфликт преодолимый (субклинический уровень)	-0,13	0,18	-0,33	-0,46
S_3 – конфликт непреодолимый, нарушена адаптация и требуется психотерапевтическая коррекция	-0,17	0,14	-0,53	-0,65

В результате анализа большого числа различных вариантов регрессионной модели было найдено, что наилучшие данные, с точки зрения как статистической, так и медико-биологической значимости, получаются в том случае, если показатели физического здоровья (P_i) исследуемых пациентов не включать в факторный анализ, а использовать как множитель при клинической оценке каждого отношения обследуемого лица к социально-средовым факторам конфликтности. Невключение показателя физического ра-

звития обследуемых в факторный анализ обусловлено тем, что для этого показателя найдена логарифмическая зависимость, а не линейная, как для других ведущих социально-средовых факторов конфликтности. При этом отмечалось, что величина $\ln(P_i \cdot S_3)$ оказалась наиболее связанной регрессионной зависимостью с величиной $F=F_3 \cdot \cos \alpha$ и $F_4 \cdot \sin \alpha$, где факторы F_3 и F_4 соответствуют значению третьей и четвертой главных компонент; $\alpha=135^\circ$. Операция обратного преобразования от фактора к параметрам, позволила

вывести уравнение, в наибольшей степени связывающее состояние развития КРР с некоторыми социально-средовыми факторами, которые могут формировать нарушение нейрогуморальной регуляции гомеостаза и участвовать в механизмах развития канцерогенеза:

$$\ln (P_1 \cdot S_3) = K_1 + K_2(A-B) + K_3 \cdot B + K_4 \cdot D + K_5 \cdot E,$$

где P_1 – показатель физического развития; S_3 – резко отрицательное отношение, наличие непреодолимых конфликтов; K – коэффициенты пропорциональности: (K_1 – коэффициент индекса психического состояния = -8,30; $K_2 = 0,15$; $K_3 = -0,032$; $K_4 = -2,45 \cdot 10^{-3}$; $K_5 = 7,35$; $K_6 = -0,018$); A, B, B, G, D, E – соответствующие параметры.

Из проведенных исследований видно, что предложенная математическая модель объясняет основные взаимоотношения аналитико-синтетических, психических и поведенческих процессов с механизмами развития канцерогенеза, нарушение которых тесно связано с функционированием ЦНС и может потенцироваться социально-средовыми факторами конфликтности. Эти данные убедительно свидетельствуют о важной роли, которую играет ЦНС в адаптации и обеспечении гомеостатической функции организма, срыв которой приводит к развитию патологических состояний, в том числе, возможному злокачественному перерождению тканей.

Анализируя предложенную модель, следует сказать, что представляет большой интерес комбинация: $K_1 \cdot (A-B) + K_2 \cdot B + K_3 \cdot G$, в которой ее часть $K_1 \cdot (A-B)$ определяет отношение обследуемых лиц к самым близким и родным людям – отцу, матери, братьям, сестрам, детям, женам и свидетельствует о ведущей роли семьи в обеспечении здоровья населения и профилактике развития патологических состояний. Термы $K_2 \cdot B + K_3 \cdot G$ являются производными $K_1 \cdot (A-B)$ и подтверждают ведущую роль семьи в укреплении и сохранении общественного здоровья населения. Комбинация $K_4 \cdot D + K_5 \cdot E$ играет в модели роль уточняющих поправок для социально-средовых факторов конфликтности и отражает нарушение аналитико-синтетической функции головного мозга, а также изменение психического состояния и поведенческих реакций, при которых формируется неуверенность в себе, неспособность преодолеть страхи и опасения.

Таким образом, анализ уровней конфликтности свидетельствует о тесной связи вредных социально-средовых факторов, формирующих хронический эмоциональный стресс, и механизмов развития опухолевого процесса, которые сопряжены с нарушением аналитико-синтетической функции головного мозга, поведенческих реакций и психического состояния, что свидетельствует об участии ЦНС в патогенезе канцерогенеза. Учитывая важную роль высших отделов ЦНС в обеспечении нейроэндокринного контроля гомеостаза, актуальным является внедрение в систему лечебных мероприятий проведения коррекции психического состояния больных КРР в пред- и послеоперационный периоды, что может иметь положительное прогностическое значение в эффективности и оптимизации патогенетической терапии.

Литература

1. Айвазян С.А. Прикладная статистика. Исследование зависимостей / С.А. Айвазян, И.С. Енюков, Л.Д. Мешалкин. – М.: Финансы и статистика. – 1985. – 488 с.
2. Винник Ю.А. Прогностическое значение метаболитов аминокислоты L-триптофана у больных раком толстого кишечника / Ю.А. Винник, С.В. Перепада, В.И. Жуков, О.В. Зайцева // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. Вип.2. – С. 93-97.
3. Дерманова И.Б. Диагностики эмоционально-нравственного развития / И.Б. Дерманова. – СПб.: «Речь». – 2002. – 283 с.
4. Дрейпер Дж. Прикладной регрессионный анализ / Дж. Дрейпер, Г. Смит. – М.: Финансы и статистика. – 1986. – Т.1. – 366 с. – Т.2. – 351 с.
5. Ермолов А.С. Выбор метода хирургического лечения обтурационной непроходимости при опухолях ободочной кишки / А.С. Ермолов, Э.П. Рудин, Д.Д. Оюн // Хирургия. – 2004. – №2. – С. 4-7.
6. Прохоров О.А. Практикум по психологии состояний. Уч. пособие / О.А. Прохоров. – СПб.: «Речь». – 2004. – 268 с.
7. Славин Б.М. Методы статистического анализа в медицинских исследованиях / Б.М. Славин. – М.: Медицина. – 1989. – 304 с.
8. Ткач С.М. Колоректальный рак, распространенность, основные факторы риска и современные подходы к профилактике / С.М. Ткач, А.Ю. Иоффе // Украинский терапевтический журнал. – 2005. – №2. – С. 83-88.
9. Фетискин Н.П. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп / Н.П. Фетискин, В.В. Козлов, Г.М. Мануйлов. – М.: изд-во Инст. Психотерапии. – 2002. – 490 с.

Summary

STUDY OF ANALYTICO-SYNTHETIC AND BEHAVIOR FUNCTIONS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER AND THEIR PROGNOSTIC VALUE

Zhukov V.I., Belevtsov Yu.P., Vinnik Yu.A., Knigavko V.G., Zaytseva O.V., Moiseenko A.S.

Key words: colorectal cancer, analytico-synthetic and behavior functions of central nervous system, mathematical model. The condition of analytical and psycho-adaptive processes in patients with colorectal cancer (CRC), their prognostic value have been studied, the necessity of psychological correction has been grounded. The estimated group figures of analytic-synthetic activity of cerebral cortex, behavior reactions, mental state in patients with colorectal cancer (CRC) (n=81) and apparently healthy patients (n=43) were examined. In consequence of conflict levels analysis we have suggested the mathematical model connecting CRC condition with some socio-environmental risk-factors which can form homeostasis neurohumoral regulation disorders and take part in mechanisms of carcinogenesis development. Taking into account the participation of central nervous system in the somatic pathology development, it is relevant to perform the mental state correction in patients with CRC during pre- and post-surgical periods which can have significant prognostic value in the efficiency of pathogenetic treatment.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv

Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education, Kharkiv

Матеріал надійшов до редакції 6.12.2011 р.

© Фисун Ю.О., Фисун С.Ю.

УДК [616.857 + 616.831 – 005.1] – 084 – 08

МІГРЕНЬ ТА ІНСУЛЬТ: СУЧАСНІ ПЕРСПЕКТИВИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Фисун Ю.О., Фисун С.Ю.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Мігрень – одна из наиболее распространенных первичных головных болей, которая может сопровождаться серьезными сосудистыми осложнениями. Многочисленные эпидемиологические исследования во всем мире выявили корреляцию между мигренью и инсультом, особенно у молодых женщин страдающих от мигрени с аурой. При неблагоприятном течении заболевания, при частых и длительных приступах возможность развития ишемического инсульта в 13,5 раза чаще, чем в обычной популяции. Патологические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи мигрени и мозгового инсульта, остаются недостаточно изученными. Ученые предполагают, что аура и нарушение церебрального кровотока имеют единые патофизиологические механизмы. С позиции первичной и вторичной профилактики мозгового инсульта, мигрень становится объектом пристального внимания неврологов.

Ключевые слова: мигрень, мигрень-ассоциированный инсульт, профилактическое лечение.

Мігрень – одна із найпоширеніших первинних головних болів, що може супроводжуватися тяжкими судинними ускладненнями. Багаточисельні всесвітні епідеміологічні дослідження виявили кореляційну залежність між мігренню та інсультом.

Вперше на невідомий взаємозв'язок мігрені та інсульту звернув увагу французький лікар та науковець С.Фере у 1881 році. У своїй роботі він зробив опис 12 пацієнтів, що страждали на класичну мігрень, і у яких спостерігалися сенсомоторні порушення та порушення мови, і були пов'язані з цефалгічними нападами. На підставі цих та інших довготривалих спостережень він зробив висновки, що інсульт у хворих на мігрень виникає внаслідок спазму церебральних судин [1]. Ідеї Фере не отримали підтримки сучасників через неможливість чіткого патоморфологічного підтвердження інсульту і всі ці порушення пояснювалися транзиторними явищами церебрального вазоспазму [2, 3]. Приблизно на початку 1950-х років виникла думка, що неодноразові напади важкої мігрені можуть призвести до локального ураження артерій мозку, які в свою чергу можуть створити умови до тромбоемболічного ішемічного інсульту. Проведені дослідження і спостереження сформулювали гіпотезу про локальні судинні порушення, що виникають протягом вазоділяційної фази мігренозного пароксизму, і що пояснювало виникнення стійких неврологічних порушень при мігрені [4].

У Швейцарії (2001 рік) було проведено велике дослідження з аналізом 3502 випадків ішемічних інсультів, серед яких 3,7% були ідентифіковані як мігренозні [5]. Аналіз цієї групи хворих протягом 10 років дав можливість відмітити у них наявність активної мігрені з частотою не менше 1 нападу на 2 місяці. Коли пацієнтів розділили за віком було встановлено, що у осіб молодше 45 років мігрень-асоційований інсульт був більш частим (15,8% в порівнянні з 2,1% у контрольній групі).

У великому дослідженні Oxfordshire Community Stroke Project встановлено, що в цілому захворюваність на мігренозний інсульт складала 3,36 випадки на 100 тис.населення на рік. При цьому у осіб молодше 50 років мігренозний інсульт складає майже 25% церебральних інфарктів, маючи на увазі, що захворюваність на ішемічний інсульт у осіб які молодше 50 років складає 6,5 – 22,8 випадки на 100 тис.населення [6].

Сучасні дослідження, що мають дизайн «випадок-контроль», підтверджують збільшення відносного ризику ішемічного інсульту (на рівні 3,8 до 8,4) серед жінок які молодше 45 років і хворіють на класичну мігрень (мігрень з аурую) [7].

У великому магнітно-резонансно томографічному (МРТ) дослідженні (Великобританія, 2004 рік) проводилося нейровізуалізаційне порівняння пацієнтів трьох груп: хворих на просту мігрень (мігрень без аури), класичну мігрень та здорових людей контрольної групи, які були чітко рандомізовані за статтю та віком. Автори не знайшли суттєвої різниці між пацієнтами хворими на мігрень і особами контрольної групи МРТ ознак інфарктів (8,1% та 5,0% відповідно). Та при аналізі даних підгруп, що були виділені за принципом локалізації нейровізуалізаційних ознак, було встановлено, що хворі на мігрень мали більш високу частоту «німих» інфарктів (5,4% і 0,7% відповідно), отже більше у 7,71 рази. У пацієнтів хворих на мігрень і частотою пароксизмів 1 і більше на місяць ця патологія була вище у 9,3 рази. Найбільш високий ризик виявленості нейровізуалізаційних змін був у пацієнтів хворих на класичну мігрень з частотою пароксизмів 1 раз і більше на місяць (у 15,8 разів) у порівнянні з особами контрольної групи [8].

Широке запровадження МРТ дослідження у клінічну практику дозволило суттєво оптимізувати дослідження асоціацій мігрені та інсульту. Перевага МРТ складається у можливості диференціювання інсультів, пов'язаних з мігренню від інших причин, що можуть імітувати мігрень. Для дослідників найбільшу зацікавленість надають МРТ спостереження про наявність у хворих на мігрень великої кількості випадків ураження білої речовини головного мозку (30%) при рутинних дослідженнях, тоді як у клінічно здорових осіб вони знаходяться у 12% випадків [9].

Поєднуючи дані епідеміологічних і клінічних досліджень і спираючись на сучасні уяви про патофізіологічну гетерогенність як мігрені, так і ішемічного інсульту, слід зробити висновок, що існування асоціації між ними, скоріше за все, має складний багатофакторний характер.

В дослідженні, що проводили німецькі вчені (2004), було встановлено, що у хворих на мігрень підвищена тромбоцитарна активність і тромбоцитарно-лейкоцитарна взаємодія. Основа методу – це цитоме-

трія крові з використанням специфічних маркерів. Була створена група пацієнтів яка налічувала 72 особи з підтвердженим діагнозом «мігрень» (за міжнародними критеріями). Результати цього дослідження дозволяють стверджувати про наявність загальних патофізіологічних механізмів у хворих на мігрень і на ішемічний інсульт, це пов'язано з тромбоцитарною дисфункцією [10].

На даний час існує декілька патофізіологічних теорій виникнення мігренозного нападу, більшість вчених віддає перевагу судинній і тромбоцитарній теоріям. По-перше, відбувається послідовний спазм судин в басейні внутрішньої сонної артерії, а потім їх надлишкове розширення з різким зниженням тону. Всередині судин активується агрегація тромбоцитів з вивільненням серотоніну. В подальшому іде нейрогенний запальний набряк судинної стінки з екстравазацією і виділенням активних болювих нейропептидів-вазоділататорів – кальцитонінгенз'язанного пептиду, субстанції Р, нейрокініну А та ін. По-друге, зменшується активність антиноцицептивних систем. Розвивається феномен «депресії, що поширюється», який проявляється гальмівною хвилею з потиличної частки кори головного мозку на лобну і супроводжується олігемією – зменшенням кровообігу у цих ділянках. І під кінець, у патогенез нападу приєднується тригемінальна система, що стає гіперзбудливою і посилює ноцицептивну стимуляцію сприйняття болю.

Матеріали та методи дослідження

У своїй роботі ми досліджували пацієнтів з класичною формою мігрені (мігрень з аурую) які перенесли мігрень асоційований ішемічний інсульт, дослідження було побудовано за принципом «випадок-спостереження-профілактичне лікування». Стан пацієнтів та їхня повсякденна активність оцінювалися за шкалою МІДАС (Migraine Disability Assessment) [11], а інтенсивність мігренозних нападів, що виникали у пацієнтів, - у балах Візуальної аналогової шкали (ВАШ – 100 балів) [12]. Всі пацієнти пройшли МРТ обстеження одразу після мігренозного інсульту та після лікування. Профілактичне лікування продовжувалося протягом шести місяців. Всі пацієнти були поділені на 3 групи.

До першої групи входили 21 пацієнт віком від 39 до 43 років у яких підтверджено діагноз мігрень з аурую, та які перенесли мігрень-асоційований ішемічний інсульт. До другої групи входили 23 пацієнти віком від

38 до 52 років які хворіли на мігрень з аурую і перенесли мігрень-асоційований інсульт. Третя група включала 25 пацієнтів віком від 37 до 54 років які страждали на мігрень з аурую і перенесли ішемічний інсульт, що був ідентифікований як «мігренозний». Хворі трьох груп мали неврологічну осередкову симптоматику та підтвердження інсульту на МРТ.

Результати та їх обговорення

Хворі 1-ї групи не приймали антимигренозного профілактичного лікування, а тільки проводилася вторинна профілактика ішемічного інсульту препаратом ацетилсаліцилова кислота по 150 мг 1 раз на день. Напади мігрені пацієнти першої групи знімали прийомом комбінованих препаратів (Седалгін, Но-шпалгін), або препаратом Суматріптан «Антимігрен» 50-100 мг. Всіх пацієнтів було тестовано за шкалою МІДАС, 2 особи отримали I-й ступінь (мала інтенсивність болю, відсутність або мінімальне зниження повсякденної активності), 17 осіб – II-й ступінь (помірний/виражений біль, незначне обмеження повсякденної активності), 2 особи – III-й ступінь (сильний біль, виражене обмеження повсякденної роботи). Показники ВАШ при мігренозних нападах у пацієнтів I-го ступеню (за шкалою МІДАС) склали в середньому 21,3 бали, II-го – 41,0 бали, III-го – 71,2 бали.

3 антимигренозною профілактичною ціллю хворі 2-ї групи отримували високоселективний бета-блокатор Бетаксол 5-10 мг вранці та селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну Есциталопрам «Ципралекс» 10 мг вранці не залежно від прийому їжі. Для профілактики ішемічного інсульту, як дезагрегант, було призначено ацетилсаліцилову кислоту «Аспірин» 150 мг вранці після їжі. За шкалою МІДАС пацієнти отримали I-й ступінь – 3 особи, II-й ступінь – 16 осіб, III-й ступінь – 4 особи. Показники ВАШ у пацієнтів I-го ступеню склали в середньому 23,6 бали, II-го – 40,9 бали, III-го – 72,0 бали.

Для профілактики мігрені 3-я група хворих отримувала Бетаксол 5-10 мг вранці та Есциталопрам 10 мг вранці не залежно від їжі. Для профілактики повторного інсульту дезагрегант Клопідогрель «Плавікс» 75 мг вранці після їжі. За шкалою МІДАС пацієнти отримали I-й ступінь – 4 особи, II-й ступінь – 16 осіб, III-й ступінь – 5 осіб. Показники ВАШ у пацієнтів I-го ступеню склали в середньому 20,7 бали, II-го – 43,3 бали, III-го – 74,3 бали (табл. 1).

Таблиця 1
Співвідношення показників шкали МІДАС та балів ВАШ у пацієнтів 3-х груп до та після лікування

	До лікування		Після лікування	
	МІДАС	ВАШ	МІДАС	ВАШ
Перша група – мігрень з аурую та мігрень-асоційований інсульт. Ацетилсаліцилова кислота 150 мг	I-й ступінь – 2 особи II-й ступінь – 17 осіб III-й ступінь – 2 особи	21,3 бали 41,0 бали 71,2 бали	I-й ступінь – 2 особи II-й ступінь – 14 осіб III-й ступінь – 0 осіб	22,4 бали 40,5 балів –
Друга група – мігрень з аурую та мігрень-асоційований інсульт. Бетаксол 5-10 мг + Ципралекс 10 мг + Ацетилсаліцилова кислота 150 мг	I-й ступінь – 3 особи II-й ступінь – 16 осіб III-й ступінь – 4 особи	23,6 бали 40,9 балів 72,0 бали	I-й ступінь – 5 осіб II-й ступінь – 15 осіб III-й ступінь – 0 осіб	22,5 бали 40,1 бали –
Третя група – мігрень з аурую та мігрень-асоційований інсульт. Бетаксол 5-10 мг + Ципралекс 10 мг + Клопідогрель 75 мг	I-й ступінь – 4 особи II-й ступінь – 16 осіб III-й ступінь – 5 осіб	20,7 балів 43,3 бали 74,3 бали	I-й ступінь – 15 осіб II-й ступінь – 8 осіб III-й ступінь – 1 особа	20,1 бали 43,0 бали 74,1 бали

У пацієнтів першої групи вторинна профілактика ішемічного інсульту виявилася не ефективною у 5 осіб, у них стався повторний «мігренозний» ішемічний інсульт, що потребувало госпіталізації та призначення

інтенсивної терапії. За шкалою МІДАС хворі розподілилися так: I-й ступінь – 2 особи, II-й – 14 осіб. Інтенсивність мігрені за даними ВАШ складала: I-й ступінь – 22,4 бали, II-й ступінь – 40,5 бали.

У пацієнтів другої групи профілактичне лікування було не ефективним у 3 осіб, у них відбувся повторний мігрень-асоційований ішемічний інсульт, що підтверджувався за даними МРТ та наявністю додаткової неврологічної осередкової симптоматики. Хворі були госпіталізовані у відділення цереброваскулярних захворювань. Після оцінки за шкалою МІДАС І-й ступінь склали 5 осіб (ВАШ – 22,5 бали), ІІ-й – 15 осіб (ВАШ – 40,1 бали).

В третій групі повторний мігрень-асоційований ішемічний інсульт відбувся у однієї особи, що підтверджувалося появою додаткової неврологічної осередкової симптоматики та даними нейровізуалізації (МРТ). Інші пацієнти, після оцінки за шкалою МІДАС, розподілилися таким чином: І-й ступінь – 15 осіб (ВАШ – 20,1 бали), ІІ-й – 8 осіб (ВАШ – 43,0 бали), ІІІ-й – 1 особа (ВАШ – 74,1 бали).

Отримані результати свідчать, що у пацієнтів хворих на мігрень з аурою і ускладнену мігрень-асоційованим ішемічним інсультом профілактичне лікування дезагрегантом ацетилсаліциловою кислотою 150 мг на добу було не ефективним у 23,8% пацієнтів. П'ять осіб протягом шести місяців отримали повторний мігрень-асоційований ішемічний інсульт і потребували госпіталізації і активної терапії. Обмеження повсякденної активності за шкалою МІДАС у пацієнтів не змінилося. Інтенсивність цефалгічних пароксизмів за даними ВАШ практично не змінилася.

Обговорення результатів лікування пацієнтів другої групи дозволило констатувати, що троє хворих отримали повторний мігрень-асоційований ішемічний інсульт і це склало 13,04%. Оцінка за шкалою МІДАС свідчить, що перейшли з ІІ-го на І-й ступінь обмеження повсякденної активності 2-і особи, і одна особа з ІІІ-го на ІІ-й ступінь, це складає 30,02%. За даними ВАШ інтенсивність нападів мігрени не змінилася.

Оцінка результатів лікування пацієнтів третьої групи свідчить про більш високу ефективність профілактики мігрени, яка склала 56%, де за даними шкали МІДАС 11-ть осіб з ІІ-го ступеню перейшли на І-й і 3-и особи з ІІІ-го – на ІІ-й. За даними ВАШ інтенсивність больового синдрому не змінилася. Вторинна профілактика «мігренозного» ішемічного інсульту була не ефективна у одного пацієнта, що становить 4%.

Висновки

1. У хворих на мігрень з аурою які перенесли «мігренозний» ішемічний інсульт для зменшення кількості мігренозних нападів досить ефективним є профілактичне лікування високоселективним бета-блокатором

Бетаксолон «Локрен» у дозі 5-10 мг та селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну Есциталопрам «Ципралекс» 10 мг на добу

2. У хворих на мігрень з аурою для запобігання виникненню повторного мігрень-асоційованого ішемічного інсульту з профілактичною ціллю доцільно призначати дезагрегант Клопідогрель «Плавікс» 75 мг на добу.

3. Поєднання препаратів Бетаксолон «Локрен» 5-10 мг, Есциталопрам «Ципралекс» 10 мг та Клопідогрель «Плавікс» 75 мг на добу дозволяють лікареві активно втручатися в патогенетичні механізми виникнення мігренозних нападів, ефективно проводити профілактику даного захворювання та його ускладнень.

Література

1. Fere C. Contribution a l'etude de la migraine ophthalmique // Rev. Med. Paris 1881. – P. 1-40.
2. Morenas L., Dechaume J. Migraine aphasique et monoplegique. Etude anatomo-clinique. Les rapport de la migraine avec l'epilepsie // J.Med.Lyon. 1929. - Vol.10. - P.259.
3. Табеева Г.Р. Профілактика мігрени // Руководство., М., Пулс, 2008, 239 с.
4. Torda C., Wolff H.G. Experimental studies on headache: transient thickening of walls of cranial arteries in relation to certain phenomena of migraine headache and action of ergotamine tartrate on thickened walls // Arch.Neurol.Psychiatri. 1945. – Vol. 53. – P.329.
5. Milhaud D., Bogousslavsky J. Ischemic stroke and active migraine // Neurology. 2001. – Vol. 57. – P. 1805-1811.
6. Henrich J.B., Sandercock P.A., Warlow C.P. Stroke and migraine in the Oxfordshire Community Stroke Project // J.Neurol. 1986. – Vol.233. – P. 257-262.
7. Henrich J.B., Horwitz R.I. A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients // J.Clin.Epidemiol. 1989. – Vol. 42. – P. 773-780.
8. Kruit M.C., van Buchem M.A. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions // JAMA, 2004. – Vol. 291. – P. 427-434.
9. Igarashi H., Sakai F., Kan S. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine // Cephalgia. 1991. – Vol. 11. – P. 69-74.
10. J.A.Zeller, K.Frahm, R.Baron. Platelet – leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke? // J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry. – 2004. – Vol.75. – P.984-987.
11. Амелин А.В. Мигрень: от приступа до профилактики // Санкт-Петербург. – 2005. – 53 с.
12. Вейн А.М., Артеменко А.Р. Амигренин в лечении приступа мигрени // Лечение нервных болезней. – 2003. – №4, С.34-38.

Summary

MIGRAINE AND STROKE: MODERN PROSPECTS OF PREVENTION AND TREATMENT

Fysun Yu.O., Fysun S.Yu.

Key words: migraine, migraine and stroke, prophylactic treatment.

Migraine is one of the most widespread primary head pains which can be accompanied by serious vascular complications. Numerous epidemiological studies worldwide have exposed correlation between migraine and stroke, especially for young women suffering from migraine with aura. Under adverse course of a disease, by frequent and long-lasting attacks, the ischemic stroke development frequency increases by 13,5 times, than in ordinary population. Physiopathology mechanisms, lying in basis of migraine and cerebral stroke intercommunication, have not been adequately studied yet. Researcher assume that aura and cerebral blood stream disorder have the common pathophysiologic mechanisms. From the position of primary and secondary prevention of cerebral stroke, migraine becomes the object of neurologists' close attention.

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

Матеріал надійшов до редакції 12.09.2011 р.

© Щербатих Л.Ю., Гольденберг Ю. М.
УДК 616.314.18-002:616.12-008.331.1

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ, ЯКИЙ ПЕРЕБІГАЄ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ II СТАДІЇ

Щербатих Л.Ю., Гольденберг Ю. М.

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний населения является одной из наиболее актуальных тем современной медицины, поскольку такая болезнь, как артериальная гипертензия, значительно снижает качество жизни человека, а также представляет опасность своими тяжелыми осложнениями. Поскольку известно, что артериальной гипертонией страдает около 20-30 % взрослого населения как Украины, так и других развитых стран, распространенность этого заболевания может считаться пандемией неинфекционного характера. С возрастом количество случаев болезни увеличивается и достигает 50-65% у людей старше 65 лет. Значительная распространенность артериальной гипертонии и частота ее осложнений определяют актуальность исследований из ее активного выявления, лечения и профилактики. В данное время все большее распространение приобретают взгляды, согласно которым болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе и гипертоническая болезнь, протекают как низкоинтенсивный воспалительный процесс, который может рассматриваться как триггерный фактор относительно развития воспалительных поражений ротовой полости, в том числе и пародонтита и обуславливать патогенетическое единство этих процессов. В доступной литературе проблеме воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с сопутствующей сердечно — сосудистой патологией, в том числе гипертонической болезнью не уделяется надлежащего внимания. Это привело к тому, что в критериях диагностики и лечения поражений пародонта у таких пациентов отсутствуют рекомендации по особенностям ухода и тактики их лечения. Целью нашего исследования было изучение показателей конъюнктивальной биомикроскопии, изменения которых являются маркером системных изменений в капиллярном русле у пациентов с генерализованным пародонтитом, который протекает на фоне гипертонической болезни II стадии. В настоящее время существуют два взгляда на диагностическое значение исследований микроциркуляции конъюнктивы глазного яблока. Один из них отвергает специфичность изменений последней, другой признает возможность специфических микроциркуляторных нарушений, присущих конкретным заболеваниям. Целью настоящей работы было изучить морфологию микрососудов конъюнктивы методом витальной биомикроскопии сосудов конъюнктивы при сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы и тканей пародонта. В результате морфометрического анализа биомикрофотограмм удалось выделить специфические и неспецифические изменения микроциркуляторного русла при пародонтите на фоне гипертонической болезни 2 стадии.

Ключевые слова: конъюнктивальная биомикроскопия, пародонтит, гипертоническая болезнь, микроциркуляция.

Проблема серцево-судинних захворювань населення є однією з найбільш актуальних тем сучасної медицини, оскільки така хвороба, як артеріальна гіпертензія, вагомо знижує якість життя людини, а також є небезпечною своїми важкими ускладненнями [5,7]. Оскільки відомо, що на артеріальну гіпертонію страждає біля 20-30% дорослого населення як України, так і інших розвинутих країн, розповсюдженість цього захворювання може вважатися пандемією неінфекційного характеру [2]. З віком кількість випадків хвороби збільшується та сягає 50-65% у людей старше 65 років. Значна розповсюдженість артеріальної гіпертонії та частота її ускладнень визначають актуальність досліджень з її активного виявлення, лікування та профілактики.

У даний час все більшого розповсюдження набувають погляди, за якими хвороби серцево-судинної системи, у тому числі і гіпертонічна хвороба перебігають як низкоінтенсивний запальний процес, що може розглядатися як тригерний фактор щодо розвитку запальних уражень ротової порожнини, у тому числі і пародонтиту [1] та обумовлювати патогенетичну єдність цих процесів [6].

Широко відомо, що виникненню та зростанню розповсюдженості захворювань тканин пародонту сприяє багато факторів як місцевого, так і загального характеру, які викликають запальні процеси у тканинах ясен та зниження імунної відповіді організму [8]. Це пов'язано із тим, що низкоінтенсивний системний запальний процес сприяє порушенням метаболічних процесів як у порожнині рота так і у всьому організмі, що зменшує кровозабезпечення тканин пародонту за рахунок розвитку локальних і системних васкулітів (капіляритів), що з часом призводить до їх деструкції [3,4] і формуванню запально — деструктивних уражень ротової порожнини, у тому числі пародонтитів і пародонтозу.

Відомо, що зміни у мікроциркуляторному руслі прогресують по мірі розвитку захворювання та тісно корелюють не лише з тяжкістю артеріальної гіпертонії, но і з ступенем порушення кровообігу в пародонті [1,4,7].

У доступній літературі проблемі запальних захворювань пародонту у пацієнтів з супутньою серцево — судинною патологією, у тому числі гіпертонічною хворобою не приділяється належної уваги. Це призвело

до того, що у критеріях діагностики та лікування уражень парадонту у таких пацієнтів відсутні рекомендації із особливостей нагляду та тактики їх лікування.

Метою нашого дослідження було вивчення показників кон'юнктивальної біомікроскопії, зміни яких є маркером системних змін у капілярному руслі [1, 4, 5, 11] у пацієнтів із генералізованим пародонтитом, який перебігає на тлі гіпертонічної хвороби II стадії.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження було включено 41 пацієнт віком від 35 до 55 років, з них було 19 пацієнтів чоловічої та 22 жіночої статі. Вибірку склали пацієнти, що дали добровільну письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Спостереження за хворими проводилося в умовах як терапевтичного стаціонару так і амбулаторної служби.

Досліджувані були поділені на групи:

1 — група контролю, яка представлена 15 соматично здоровими пацієнтами, репрезентативними за віком з нормальними значеннями артеріального тиску та стоматологічно сановані.

2 — група хворих на генералізований пародонтит 2 ступеню за відсутності супутньої гіпертонії, яка представлена 16 хворими;

3 — група хворих на генералізований пародонтит 2 ступеню із підтвердженою клінічно та лабораторно - інструментальними методами гіпертонічної хворобою II стадії, яка представлена 14 хворими.

Із дослідження були виключені пацієнти з іншими формами та стадіями пародонтопатій та гіпертонічної хвороби інших стадій; за наявності у хворих гострих інфекційних захворювань, хронічних захворювань інших внутрішніх органів у стадії загострення; онкологічних захворювань різної локалізації; хронічного алкоголізму; періоду вагітності та лактації; відмові хворого на будь-якому етапі дослідження.

В наших дослідженнях при встановленні діагнозу ми керувалися загальноприйнятими класифікаціями.

При постановці діагнозу парадонтопатії та оцінки ступеня тяжкості захворювання враховувались індексні параметри та результати проб: індекс гігієни порожнини рота (Green J., Vermillion J., 1969), індекс кровоточивості (Muhleman H., Son S., 1971), папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (PMA) (Parga C., 1960), пародонтальний індекс (Russel A., 1967). За необхідністю пацієнтам проводилося рентгенологічне дослідження.

Діагноз гіпертонічної хвороби встановлювався лікарями-терапевтами та кардіологами на основі клініко-лабораторних та функціональних методів дослідження.

Методом дослідження був обраний метод кон'юнктивальної біомікроскопії, тому що вже на ранніх стадіях захворювання існує можливість достовірно виявити патологічні зміни судин та призначенням адекватної терапії попередити прогресування хвороби [5,9,11].

Об'єктом вивчення мікроциркуляторного русла була кон'юнктива темпорального відділу очного яблука. Вимірювання діаметрів та інших параметрів мікросудин проводилися за допомогою розробленої Н.А.

Степанової (1989) спеціальної масштабної лінійки, заснованої на фотозйомці об'єкт-мікрометра з різними збільшеннями, виконаної в тих же умовах, в яких проводилися дослідження пацієнтів. Було проведено якісний та кількісний аналіз фотознімків судинного русла кон'юнктиви склери у всіх досліджуваних пацієнтів. Морфометричний аналіз біомікрофотограмм полягав в наступному:

1. Вимірювалися діаметри судин всіх ланок мікроциркуляторного русла. За артеріоли першого порядку брали судини, які безпосередньо формують прекапіляри; за венули першого порядку - судини, що формуються при злитті посткапілярів (рис. 1).

2. Щільність мережі обмінних судин визначалася шляхом підрахунку числа функціонуючих капілярів на одиницю площі кон'юнктиви.

3. Обчислювався артеріоло-венулярний коефіцієнт (ABK) судин, які йдуть паралельно за формулою: $ABK = D2A/D2B$, де D - діаметр, A - артеріоли, B — венули.

4. Коефіцієнт звивистості визначався, як відношення середньої лінії, проведеної через нульові значення періодів звивистості судини, до її реальної довжини, виміряної за допомогою курвіметра.

5. Коефіцієнт поперечної деформації розраховувався як співвідношення діаметра незміненої ділянки судини до діаметру розширеної або звуженої її частини.



Рисунок 1. Вимірювання діаметрів судин мікроциркуляторного русла. (А-артеріола; В-венула). Біомікрофото. (окуляр звичайний, збільшення x 12)

Для оцінки кон'юнктивальної мікроциркуляції використовували критерії Möricke (1973), які оцінювались у балах. Сума балів, отримана при аналізі мікрофотографій, позначалась, як кон'юнктивальний індекс. Подальша оцінка стану мікроциркуляторного русла у досліджуваних проводилася з використанням морфометричного аналізу по негативам, отриманим при фотозйомці кон'юнктиви темпорального відділу очного яблука. Результати дослідження оброблялись статистично за допомогою пакетів програм для статистичної обробки "Microsoft Excel for Windows 4,0" ("Microsoft").

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз клінічного стану ротової порожнини у хворих на пародонтит другого ступеня тяжкості та гіпертонічної хвороби II стадії з урахуванням індексних показників виявив, що за всіма параметрами прояви пародонтиту у хворих із гіпертонічною хворобою не від-

різнялися від таких у хворих на ізольований пародонтит (табл. 1).

Таблиця 1
Індексні показники, які характеризували пародонтит у обстежуваних пацієнтів ($M \pm m$).

Показники	Ізольований пародонтит	Пародонтит + гіпертонічна хвороба	P
Індекс гігієни	3,19 ± 0,11	3,22 ± 0,17	>0, 05
Індекс кровоточивості	1,7 ± 0,08	1,8 ± 0,12	>0, 05
РМА	26,3 ± 1,41	26,7 ± 1,1	>0, 05
Пародонтальний індекс	0,8 ± 0,04	0,8 ± 0,06	>0, 05

Примітка. P — суттєвість різниці між 2 та 3 групами

Комплексна оцінка стану мікроциркуляторного русла показала, що для 2 групи пацієнтів була характерна помірна артеріальна констрикція на фоні адекватної капілярної перфузії. Кровоток у судинах швид-

кий, гомогенний. У числі судинних порушень найбільш часто виявлялось неравномірність калібру судин та звивистість венул. У осіб, які страждають на гіпертонічну хворобу поєднану з пародонтитом (група 3), зміни кон'юнктивальної мікроциркуляції були більш суттєвими, вони проявлялися прогресуванням вазомоторних та внутрішньосудинних порушень. Як правило, спостерігалась артеріальна констрикція, причому співвідношення діаметрів артеріол та відповідних їм венул доходило до 1:4, 1:5, спостерігалось зменшення кількості функціонуючих капілярів. В посткапілярних венулах та капілярах з'являлись внутрішньосудинні агрегати еритроцитів. Більш вираженими були нерівномірність калібру судин, звивистість венул та артеріол (рис. 3).

У таблиці представлені середні величини діаметрів усіх ланок мікроциркуляторного русла досліджуваних груп.

Таблиця 2
Характеристика діаметрів основних ланок мікроциркуляторного русла бульбарної кон'юнктиви при поєднаному перебігу пародонтиту та гіпертонії 2 стадії

Діаметри мікросудин, мкм							
	A2	A1	Па	К	Пв	B1	B2
Пародонтит + гіпертонія 2 стадії	18,9*	13,5*	11,2	8,7*	14,6*	23,5*	32,7*
Ізольований пародонтит	22,6±0,53	15,8±0,15	11,3±0,43	9,4±0,11	13,8±0,12	19,5±0,42	28,4±0,34

Умовні позн. * $P < 0,05$; Па - прекапіляри; A2 - артеріоли 2-го порядку; К - капіляри; B1 - венули 1-го порядку; A1 - артеріоли 1-го порядку; Пв - посткапіляри; B2 - венули 2-го порядку

При розрахунку співвідношення діаметрів артеріол і венул відзначається відповідне зниження показників артеріоло - венулярного коефіцієнту в середньому до 0,45. Зменшення величин, які характеризують артеріоло-венулярне співвідношення, у цій групі хворих від-

бувалося одночасно за рахунок констрикції резистивних і дилатації емнісних судин. Перепади діаметрів, відмічені по ходу резистивних судин, були пов'язані з фрагментарними ділянками спазму невеликої (30-60 мкм) протяжності.

Таблиця 3
Середні значення коефіцієнту поперечної деформації для окремих ланок мікроциркуляторного русла у хворих з поєднаною патологією

Відділ мікроциркуляторного русла	Коефіцієнт поперечної деформації
Артеріоли 2-го порядку	1,1
Артеріоли 1-го порядку	1,2
Венули 1-го і 2-го порядку	0,9

Таблиця 4
Значення коефіцієнту звивистості для судин мікроциркуляторного русла у обстежуваних пацієнтів при поєднаній патології та при ізольованому пародонтиті.

	A2	A1	Па	К	Пв	B1	B2
Пародонтит + гіпертонія 2 стадії	0,92*± 0,01	0,93*± 0,01	0,98*± 0,02	0,75*± 0,08	0,78*± 0,02	0,82*± 0,02	0,85*± 0,06
Ізольований пародонтит	22,6± 0,53	15,8± 0,15	11,3± 0,43	9,4± 0,11	13,8± 0,12	19,5± 0,42	8,4± 0,34

Однак на перший план виступили ознаки значної звивитості капілярів зі зменшенням значень відповідного коефіцієнту до 0,67-0,76 (рис. 2).

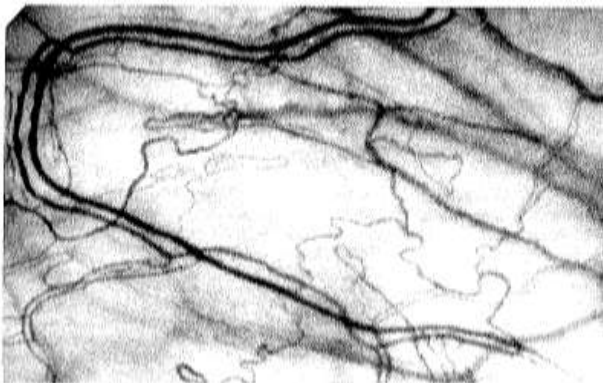


Рисунок 2. Визначення звивитості мікросудин. Біомікрофото (окуляр звичайний, збільшення x 12)

Якщо зменшення діаметру артеріол і дилатацію венул з підвищенням їх звивитості можна пояснити впливом артеріальної гіпертензії, а поперечну деформацію мікросудин і порушення кровотоку в більшій мірі запальним процесом у тканинах пародонту, то звивистість капілярів вимагає спеціального трактування. Таким чином дуже ймовірно, що ця морфологічна ознака є показником підвищеної проникності капілярів.

Відмічалась тенденція, у досліджуваних з поєднаною патологією ССС та тканин пародонту, до утворення посткапілярними венулами сітчастих структур. Дані визначалися із розрахунку середнього кон'юктиального показника (табл. 5).

Таблиця 5
Визначення середнього кон'юктиального показника у досліджуваних

№ п/п	Контрольна група	Ізольований пародонтит	Пародонтит + гіпертонія 2 стадії
Середній кон'юктиальний показник (M±m)	3,6±0,28	5,78±0,38	9,03±0,74

Таким чином, поєднаний перебіг гіпертонічної хвороби із пародонтитом супроводжується подальшим погіршенням функціональних та морфологічних показників стану мікроциркуляції (рис. 3).



Рисунок 3. Стан мікроциркуляції кон'юктиви хворої М., 52 роки. Д-з: Гіпертонічна хвороба 2 стадії. Нерівномірність калібру судин, звивистість венул. Кон'юктиальний показник 5 балів. Біомікрофото (звичайний окуляр, збільшення x 12)

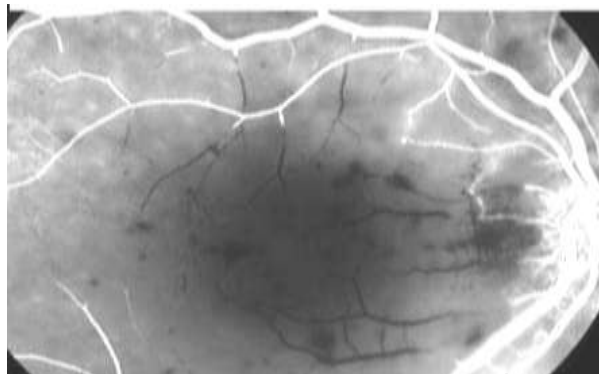


Рисунок 4. Мікрофотографія кон'юктиви склери соматично здорової людини. Кон'юктивальний показник 3,6. Біомікрофото (звичайний окуляр, збільшення x 12)

Висновки

1. У хворих на ізольований пародонтит спостерігаються суттєві зміни мікроциркуляторного русла.

2. У хворих із поєднаною патологією (гіпертонічна хвороба 2 стадії+генералізований пародонтит 2 ступеню) спостерігається прогресування мікроциркуляторних порушень за рахунок запального компоненту у тканинах пародонту та системного характеру ураження мікроциркуляторного русла при гіпертонічній хворобі.

3. Застосування кон'юктивальної біомікроскопії у обстеженні хворих на генералізований пародонтит дозволило обґрунтовано включати до лікувальних комплексів препарати із вазоактивною дією, які сприяють нормалізації гемодинаміки у мікроциркуляторному руслі та контролювати їх ефективність.

4. Доступними і інформативними критеріями об'єктивної оцінки стану мікроциркуляторного русла кон'юктиви очного яблука є діаметри мікросудин, артеріоло-венулярного співвідношення, коефіцієнт звивистості, коефіцієнт поперечної деформації, кількість функціонуючих капілярів на одиницю площі. Зазначений комплекс може бути рекомендований для використання в клінічній практиці при діагностиці, спостереженні та контролі за лікуванням різноманітних захворювань.

Очевидно, що пацієнти з патологією серцево-судинної системи, зокрема із гіпертонічною хворобою потребують прицільної уваги не тільки лікаря-інтерніста (терапевта, кардіолога), але і стоматолога.

Таким чином, міждисциплінарний підхід у хворих на гіпертонічну хворобу є доцільним для підтримання стоматологічного здоров'я у даної категорії пацієнтів.

Література

1. Бобкалонова З. М. Клинико-функциональная характеристика изменений слизистой оболочки полости рта и пародонта при гипертонической болезни: автореферат диссертации на присуждение ученой степени канд. мед. наук: спец. 14. 01. 22 «Стоматология» / З. М. Бобкалонова. - Душанбе, 2004. - 110 с.;
2. Ершова А. К. // Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Взгляд врача-терапевта. // Русский Медицинский Журнал. - М.: «РМЖ», 2011. №9. - с.11-15.;
3. Ждан В. М. Кардиология семейного врача / Ждан В. М. - Полтава, 2006. - 257с.;
4. Корсак А. К. // Составляющие кровотока в тканях челюстно-лицевой области. Реография, функциональная диа-

- гностика в стоматології.// ЦНИИС. - М.: «Медицина», 2008, т. 14.- с. 22-25.;
5. Малая Л.Г. Микроциркуляция и кардиология. Вища школа, Харьков 1977.
6. Связь гипертонии с генетикой. (Электронный ресурс)// «Биология и медицина», 2011. - № 9(79). с. 4-10. [http://www.Medbiol.Ru/content/archive.](http://www.Medbiol.Ru/content/archive;);
7. Сыркин А. Л., Медведева В. Э., Копылов Ф. Ю., // Влияние патохарактерологических расстройств на течении гипертонической болезни — Журнал «Врач». - М.:, 2007. Т. 4. - с. 10- 12.;
8. A. John Camm, Thomas F. Lusher, Patrick Serrys // The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine – Wiley – Blackwell, 2006 - №36.;
9. Francois J., Neetens A. Importance clinique de l'angioscopie conjunctivale. *Amm. Oculist* 1967; 200, 6: 656-663.
10. Michel I., Gonzales I. K. // Molecular- biologic method in parodontologishen diagnostic.// *Parodontologic*, 2000, Т. 4.- p. 307-313.
11. Wells R. The microcirculation in clinical medicine. Academic Press. New-York, London 1973; 322 p.

Summary

FEATURES OF MICROCIRCULATORY LEVEL OF HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS, WHICH OCCURS ON THE BACKGROUND OF HYPERTENSION II STAGE.

Shcherbatyh L. Yu., Goldenberg Yu. M.

Key words: conjunctival biomicroscopy, periodontal disease, hypertensive disease, microcirculation.

A problem of cardiovascular diseases of population is one of most modern medicine, as such illness, as hypertensive, with authority reduces quality of life of man, and also is dangerous the heavy complications. As it is known that an about 20-30% grown man population of both Ukraine and other developed countries suffers on arterial high blood pressure, prevalence of this disease can be considered the pandemic of uninflection character. With age the amount of cases of illness is increased and arrives at 50-65% for people more senior 65 years. Considerable prevalence of arterial high blood pressure that frequency of its complications determine actuality of researches from its active exposure, treatment and prophylaxis.

Now all greater distribution acquire looks, after which illnesses of the cardiovascular system, including hypertensive illness, run across as inflammatory process which can be examined as a trigger factor in relation to development of inflammatory defeats of oral cavity, including paradontitis and to stipulate nosotropic unity of these processes. In accessible literature to the problem of inflammatory diseases of paradontium for patients with concomitant cordially — by vascular pathology, including not spared hypertensive illness the proper attention. It resulted in that in the criteria of diagnostics and treatment of defeats of of parodont for such patients absent recommendation from the features of supervision and tactic of their treatment.

The purpose of our research was a study of indexes which runs across conjunctive biomicroscopy changes of which are the marker of system changes in a capillary river-bed for patients from general paradontosis on a background hypertensive illness of the II stage. At the present time there are two views of the diagnostic value of research conjunctival microcirculation of the eyeball. One of them rejects the specificity of changes of the last one, the other admits the possibility of specific microcirculation violations inherent in the specific disease. The aim of this work was to study the morphology of the conjunctiva biomicroscopy method of vital vessels conjunctival in cases of combined pathology of the cardiovascular and periodontal tissues. As a result of terrain biomicrophoto managed to single out specific and non-specific changes of microvasculature paradontosis in on the background of hypertensive disease of the 2nd stage.

Матеріал надійшов до редакції 7.12.2011 р.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Боброва Н.О.

УДК 616.112:615.36

ВПЛИВ РЕГУЛЯТОРНИХ ПЕПТИДНИХ КОМПЛЕКСІВ НА ЕКСПРЕСІЮ ПОВЕРХНЕВИХ ГЛІКОПРОТЕЇДІВ ЛЕЙКОЦИТІВ

Боброва Н.О.

НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ “Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

Исследовано влияние регуляторных пептидных комплексов на экспрессию поверхностных гликопротеидов лейкоцитов с углеводным остатком D-маннозой в экспериментах in vitro. Используются пептидные комплексы вермилата и почек в дозах 2,4 мг/л; 12 мг/л; 24 мг/л, а так же пептидные фрагменты гемоглобина в дозах 10 мг/л; 25 мг/л; 50 мг/л. Определение маннозосодержащих мембранных структур (МСМС) лимфоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов проводили с помощью непрямого лектин-пероксидазного метода. Показано достоверное снижение экспрессии МСМС лимфоцитов под влиянием регуляторных пептидных комплексов вермилата и почек в дозе 2,4 мг/л, пептидные фрагменты гемоглобина понижали экспрессию их МСМС в дозах 10 мг/л и 25 мг/л. При изучении влияния регуляторных пептидных комплексов вермилата и почек на полиморфноядерные лейкоциты выявлено снижение экспрессии МСМС в дозах 2,4 мг/л; 12 мг/л, а пептидных фрагментов гемоглобина – в дозах 10 и 25 мг/л. Установлено, что регуляторные пептидные комплексы вермилата и почек, а так же пептидные фрагменты гемоглобина изменяют уровень экспрессии поверхностных гликопротеидов лейкоцитов, что свидетельствует об их регуляторном влиянии на функциональную активность лейкоцитов.

Ключевые слова: маннозосодержащие структуры, лимфоциты, полиморфноядерные нейтрофилы, регуляторные пептидные комплексы, экспрессия.

Вступ

Визначення ролі регуляторних пептидних комплексів у модулюванні функціонального стану клітин імунної системи є одним з актуальних питань фізіології та імунології [2,24]. Дослідження в цій галузі довели, що даним речовинам притаманна здатність впливати на стан імунітету і неспецифічної резистентності організму, вони мають регенеративну дію, багато з них органоспецифічні [7,17,25]. Так, пептидний комплекс, отриманий із кіркової речовини нирок, впливає на проліферацію Т-лімфоцитів [9], посилює експресію та щільність рецепторів на мембранах [11], відновлює стан імунологічної толерантності [5], впливає на активність імунітетів [8]. Окремі речовини впливають на розвиток гуморальної імунної відповіді, функціональну активність макрофагів та нейтрофілів [12]. Такі регуляторні пептидні комплекси належать до медіаторної ланки системи біорегуляції, беруть участь у регуляції міжгенних взаємодій на рівні популяцій спеціалізованих клітин, впливають на процеси метаболізму тканин [10,18]. Однак механізми впливу регуляторних пептидних комплексів на активність лейкоцитів і пов'язані з ними імунні процеси висвітлені недостатньо і потребують подальшого вивчення.

Відповідно до літературних даних, в реалізації функціональної активності лейкоцитів важливе значення мають поверхневі глікопротеїди лейкоцитів з вуглеводним залишком D-манозою [22]. Вони беруть участь в активації комплементу, опсонізації мікроорганізмів, у

посиленні процесів фагоцитозу [3], функціонують як рецептор до антигену [19,20]. Відомо, що у важких ланцюгах імуноглобулінів з боку С-кінця є залишки манози [16].

Мета: Враховуючи важливість манозомістних мембранних структур (МММС) лейкоцитів у реалізації їх функціональної активності, напрямком наших досліджень стало вивчення впливу регуляторних пептидних комплексів на експресію поверхневих глікопротеїдів лейкоцитів в дослідях in vitro.

Матеріали та методи дослідження

Для дослідження впливу пептидергічної системи на експресію поверхневих глікопротеїдів лейкоцитів нами були використані регуляторні пептидні комплекси, які отримані за оригінальним методом [14] у трьох дозах (у діапазоні від мінімальної до максимальної). Було використано пептидний комплекс вермілату, виділений з черв'яків *Eisenia foetida*, та пептидний комплекс нирок (ПKN) [14] у дозах 2,4 мг/л; 12 мг/л; 24 мг/л, а також пептидні фрагменти гемоглобіну (ПФГ), які було отримано після пепсинового дайджесту з наступною очисткою [4] у дозах 10 мг/л; 25 мг/л; 50 мг/л.

Для виявлення МММС лімфоцитів та поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЯЛ) ми застосовували непрямий лектин-пероксидазний метод у власній модифікації [15]. Дослідження in vitro проводили з використанням крові донорів різних груп, стабілізованої гепарином (“Reanal”), яку інкубували з досліджуваними речовинами протягом двох годин на предметних ске-

льцях у вологій камері. Прикріплені до скла лейкоцити відмивали від еритроцитів у 0,01 М фосфатному буферному розчині (рН 7,4). На фіксовані препарати з прикріпленими клітинами наносили лектин конканавалін-А (30 мкг/мл), який має вуглеводну специфічність до Д-манози [13, 21, 23] і продовжували інкубацію ще 30 хвилин. В якості маркера конканаваліна-А використовували пероксидазу хрому ("Reanal"). Після інкубації активність пероксидази та відповідно локалізацію пов'язаного з глікокон'югатами конканаваліну-А виявляли у розчині, якій містить 0,05 % 3,3-діамінобензидину тетрагідрохлориду та 0,015% пероксиду водню у 0,01 М фосфатному розчині (рН 7,4). Для диференціації лейкоцитів ядра дофарбовували в 1% розчині сафраніну ("Chetapol", Чехія) протягом 30 секунд. Оцінювали ступінь експресії МММС лімфоцитів та ПМЯЛ за допомогою мікроскопу "Біолам" за наявності коричневих відкладень продуктів окисної полімеризації діамінобензидину у вигляді гранул, розраховуючи середній цитохімічний коефіцієнт (СЦК). Проводили обчислення середньої арифметичної, її помилки та вірогідність отриманих результатів за критерієм Ст'юдента (t).

СЦК, у.о.

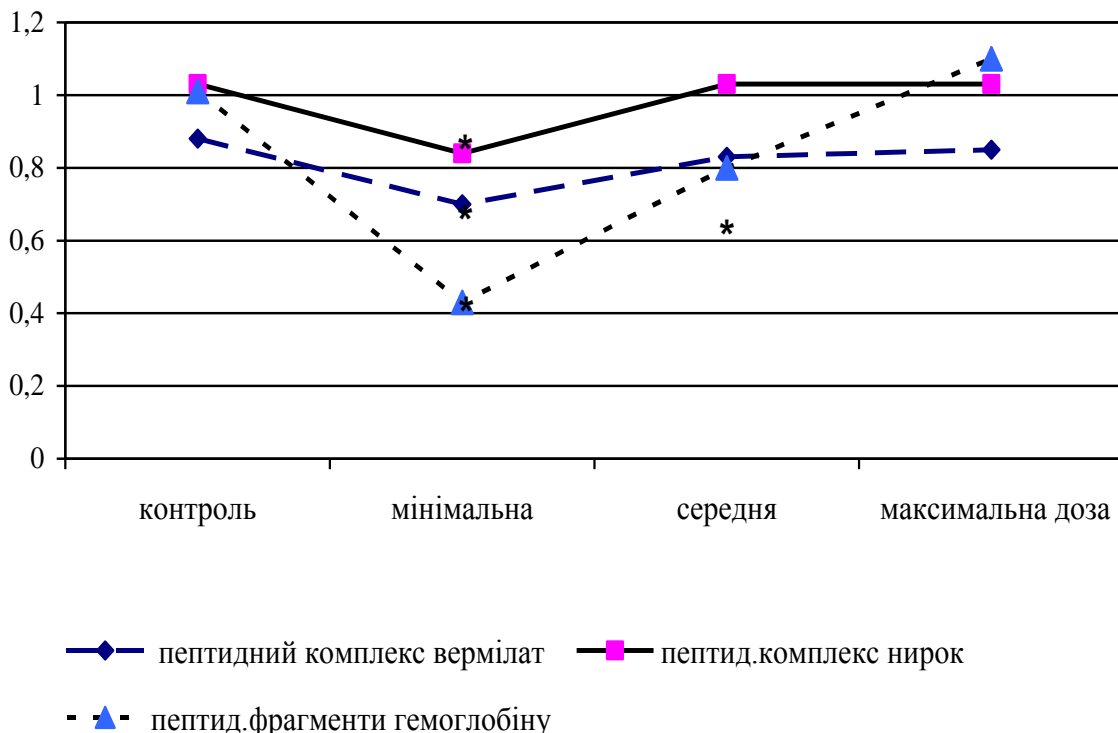


Рис. 1. Вплив пептидного комплексу вермілату, пептидного комплексу нирок та фрагментів гемоглобіну на експресію манозомістних мембранних структур лімфоцитів

Примітка. * - тут і далі вірогідність відмін показників у порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

Під час вивчення впливу регуляторних пептидних комплексів на функціональну активність ПМЯЛ нами виявлено, що найбільш ефективними у зниженні експресії МММС були досліджувані речовини в мінімальній та середній дозах.

Так, пептидний комплекс вермілату у дозах 2,4 та 12 мг/л призводив до зниження рівня експресії МММС на 10 %. Максимальна доза (24 мг/л) не спричинила змін експресії МММС.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження впливу регуляторних пептидних комплексів вермілату, нирок та ПФГ на функціональну активність лімфоцитів показали, що найбільш ефективну дію досліджувані речовини виявили у мінімальній дозі, що призводило до зниження експресії МММС.

Так, пептидний комплекс вермілату у дозі 2,4 мг/л викликав вірогідне зниження ступеня експресії МММС лімфоцитів на 11 % (рис. 1). Середня та максимальна доза практично не впливала на рівень експресії МММС.

Дія ПKN на експресію МММС лімфоцитів не відрізнялась від дії пептидного комплексу вермілату. У мінімальній дозі (2,4 мг/л) ПKN викликав вірогідне зниження рівня експресії МММС лімфоцитів на 18%, а в середній та максимальній дозах (12 та 24 мг/л) експресія МММС залишилась на рівні контролю.

Внесення ПФГ у кров донорів призвело до вірогідного зниження рівня експресії МММС лімфоцитів не тільки у мінімальній, а і у середній дозах (10 та 25 мг/л) відповідно на 57 % та 21%. Максимальна доза (50 мг/л) не вплинула на рівень експресії їх МММС.

Дія ПKN на експресію МММС поліморфноядерних лейкоцитів також не відрізнялась від дії пептидного комплексу вермілату. У дозах 2,4 та 12 мг/л ми спостерігали вірогідне зниження рівня експресії їх МММС відповідно на 13 % та 17%, а в максимальній дозі експресія МММС залишалась без змін.

Дослідження відповіді ПМЯЛ на ПФГ виявило в цілому ідентичну картину. У мінімальній та середній дозах (10 мг/л та 25 мг/л) ПФГ призводили до зниження рівня експресії МММС відповідно на 25 % та 11%. Ма-

ксимальна доза препарату (50 мг/л) рівень експресії ПМЯЛ не змінила (рис. 2)

Таким чином, дослідження показали, що регуляторні пептидні комплекси вермілату та нирок проявили помірну активність, спрямовану на рівень МММС лімфоцитів. Максимальну пригнічуючу дію на рівень експресії МММС лімфоцитів виявили ПФГ. Більш виражена дія усіх досліджених регулярних пеп-

тидних комплексів була спрямована на рецептори поверхневих глікопротеїдів ПМЯЛ, що супроводжувалося вірогідним зниженням експресії МММС в мінімальній та середній дозах. Зокрема, роботами Запорожець Т.М. [4] було показано подібний пригнічуючий вплив ПФГ в дозах 10 та 25 мг/л на адгезивну активність ПМЯЛ.

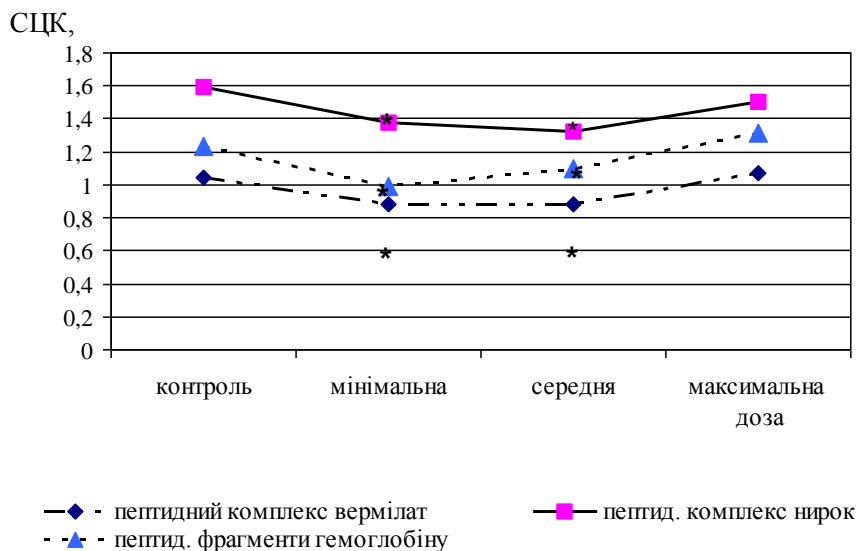


Рис. 2. Вплив пептидного комплексу вермілату, пептидного комплексу нирок та фрагментів гемоглобіну на експресію манозомістних мембранних структур поліморфноядерних лейкоцитів.

Звертає на себе увагу факт, що досліджені РП в максимальних дозах не впливали на експресію МММС лейкоцитів. Це дозволяє припустити, що пептидні комплекси більш специфічно і активно діють у низьких концентраціях. У попередньо проведених дослідженнях були відмічені деякі особливості дозування РП: малі дози дають позитивний ефект у порівнянні з великими [2]. Вплив низьких доз відомі і для розчинних низькомолекулярних антигенів – використання дози 0,1 ммоль/кг через короткі проміжки часу викликає стан толерантності [6].

Результати роботи свідчать, що використані нами РП володіють мембранотропною дією, впливаючи на експресію поверхневих рецепторних структур. На наш погляд можливі декілька механізмів такого впливу за фізіологічних умов. РП здатні взаємодіяти із специфічними рецепторами за посередництвом відповідних месенджерних систем, що призводить до модифікації метаболічних процесів і зміни функціональної активності лімфоцитів та ПМЯЛ. Це, в свою чергу, викликає зміни функційної активності клітинних мембран, що призводить до змін рівня експресії численних рецепторів. Такі зміни реєструються нами у вигляді збільшення або зменшення СЦК під час дослідження МММС лейкоцитів. Не виключений також прямий вплив РП на зміну конформації іонних транспортних систем для кальцію і регуляцію його входу в клітини імунної системи [1].

Інший сценарій може реалізуватися за умов прямої мембранотропної дії пептидів, коли сам пептид вбудовується в плазматичну мембрану, змінює їх функціональну активність і може функціонувати в якості мембранного каналу [2].

Таким чином, нами встановлено, що вермілат®, пептидний комплекс нирок та пептидні фрагменти гемоглобіну за фізіологічних умов змінюють експресію МММС лейкоцитів, тим самим опосередковуючи свій регуляторний вплив на функціональний стан імунотетентних клітин.

Висновки

1. Регуляторні пептиди вермілат®, пептидний комплекс нирок та пептидні фрагменти гемоглобіну змінюють рівень експресії манозомістних мембранних структур лімфоцитів та ПМЯЛ, що свідчить про їх регуляторний вплив на функціональну активність лейкоцитів.

2. Регуляторні пептиди вермілат®, пептидний комплекс нирок та пептидні фрагменти гемоглобіну у нормі знижують експресію манозомістних мембранних структур лімфоцитів та ПМЯЛ.

Література

1. Веснина Л.Э., Кайдашев И.П., Соколенко В.Н. Влияние пептидного комплекса почек на экспрессию поверхностных рецепторов лимфоцитов в условиях связывания внеклеточного кальция // Проблемы экологии и медицины. - 1998. - N.1-2. - С.34-37.
2. Веснина Л.Э., Гаркович А.Л., Грицай Н.Н., Запорожец Т.Н и др. Тканевые регуляторные пептиды: под. ред. И.П. Кайдашева. - Київ: „Здоров'я”, 2003 – 389 с.
3. Драннік Г.Н. Клінічна імунологія та алергологія: Навчальний посібник. – Одеса: „АстроПринт”, 1999. – 604 с.
4. Запорожець Т.М. Вплив пептидних фрагментів гемоглобіну на деякі показники крові та гемостазу in vitro // Медицина сьогодні і завтра. – 2002. - № 1. – С.32-34.
5. Кайдашев И.П. Влияние почечных полипептидов на активность лимфоцитов при экспериментальном нефрите // Физиологический журнал, 1993. – Т.39, № 5-6.

6. Кайдашев И.П. Некоторые особенности пептидной регуляции в организме посредством полипептидных регуляторов цитокинов // "Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза". - Полтава: Совет молодых ученых и специалистов. - 1993. - С. 73-86.
7. Кайдашев И.П. Тканевая специфичность пептидных экстрактов, выделенных из различных органов, и иммунорегуляторное действие пептидного экстракта почек // Биополимеры и клетка. - 1995. - Т. 11, № 5. - С. 61-74.
8. Кайдашев И.П. Влияние полипептидного комплекса тканей почек на активность лимфоцитов донорской крови // Иммунология. - 1995. - № 82. - С. 31-32.
9. Кайдашев И.П. Влияние отдельных пептидных фракций, выделенных из коркового вещества почек, на пролиферативную активность лейкоцитов // Иммунология. - 1996. - № 3. - С. 30-33.
10. Кайдашев И.П. Новая група біологічних регуляторів багатоклітинних систем – пептиди головного комплексу гістосумісності (огляд літератури і власних досліджень) // Журн. АМН України. - 2000. - Т. 6, № 1. - С. 26-38.
11. Кайдашев И.П., Веснина Л.Е. Влияние пептидного препарата з нирок на рівень експресії поверхневих рецепторів лімфоцитів за умов пригнічення активності Na⁺, K⁺-АТФази // Фізіологічний журнал. - 2004. - Т. 50, № 6. - С. 76-82.
12. Лазарев А.И., Солин А.В., Ляшев Ю.Д. Влияние нейропептида нейротензина на развитие гуморального иммунного ответа, функциональную активность макрофагов и нейтрофилов // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". - 2005. - № 2. - С. 39-43.
13. Мирошниченко О.С. Взаимодействие некоторых РНК-аз и маннозоспецифических лектинов // Укр. биохим. журн. - 2000. - Т. 72, № 1. - С. 51-55.
14. Патент України № 10180 А. Спосіб одержання біологічно-активної речовини, що має регенераторну та модулюючу дію. - Кайдашев І.П., Катрушов О.В. - № 94052069; заяв. 30.05.94, опубл. 15.05.2001, бюл. № 4.
15. Патент 45149 А України. Спосіб оцінки функціонального стану лейкоцитів. - Боброва Н.О., Кайдашев И.П. - № 2001063710; Заявл. 01.06.2001; Опубл. 15.03.2002, Бюл. № 3.
16. Сыкулев Ю.К., Ерошина Т.В. Углеводные компоненты иммуноглобулинов: структура и биологическое значение // Успехи современной биологии. - 1990. - Т. 110, № 2. - С. 204-218.
17. Шабанов П.Д. Фармакология лекарственных препаратов пептидной структуры // Психофармакология и биологическая наркология/ - 2008. - Т. 8, Вып. 3-4. - С. 2399-2425.
18. Busch-Dienstfertig M., Stein C. Opioid receptors and opioid peptide-producing leukocytes in inflammatory pain-basic and therapeutic aspects // Brain Behav. Immun. - 2009. - Vol. 24, № 5. - P. 683-694.
19. Cella M., Lanzavecchia A. Antigen Targeting to DCs Via the Mannose-receptor // Immunology. - 1995. - P. 97.
20. Cella M., Lanzavecchia A. Role of mannose receptor in antigen presentation by DC // Immunology. - 1996. - P. 84.
21. Dodd B., Drickamer K. Lectin-like proteins in model organisms: implications for evolution of carbohydrate-binding activity // Glycobiol. - 2001. - Vol. 11, № 5. - P. 71R-79R.
22. Fernández N, Alonso S, Valera L. Mannose-Containing Molecular Patterns Are Strong Inducers of Cyclooxygenase-2 Expression and Prostaglandin E₂ Production in Human Macrophages // The Journal of Immunology. - 2005. - Vol. 174. - P. 8154-8162.
23. Gabius H.-J. Glycohistochemistry: the why and how of detection and localization of endogenous lectins// Anat.Histol. Embryol. - 2001. - Vol. 30, № 1. - P. 3-31.
24. Helle K.B. Regulatory peptides from chromogranin A and secretogranin II: putative modulators of cells and tissues involved in inflammatory conditions // Regul. Pept. - 2010 - Vol. 165, № 1. - С. 45-51.
25. Peng L.-H., Qin X.Q., Tan Y.R. Influence of intrapulmonary regulatory peptides on the expressions of HLA-DR, CD80 and CD86 in human bronchial epithelial cells// Sheng li xue bao Acta physiologica Sinica. - 2008. - Vol. 60, Issue 6. - P. 723-729.

Summary

INFLUENCE OF REGULATORY PEPTIDE COMPLEXES ON THE EXPRESSION OF SURFACE GLYCOPROTEINS OF LEUKOCYTES

Bobrova N.A.

Key words: mannose-containing structures, lymphocytes, polymorphonuclear neutrophils, regulatory peptide complexes, expression.

The influence of regulatory peptide complexes on the expression of the surface glycoproteins of leukocytes with carbohydrate residue of D-mannose in experiments in vitro has been investigated. The vermilate and kidney peptide complexes at doses 2.4 mg / l; 12 mg / l; 24 mg / l, as well as peptide fragments of hemoglobin at doses 10 mg / l; 25 mg / l; 50 mg / l, have been used. The detection of mannose-containing membrane structures (MCMS) of lymphocytes and polymorphonuclear leukocytes was performed using the indirect lectin-peroxidase method. The significant reduction in expression of MCMS lymphocytes under the influence of regulatory vermilate and kidney peptide complexes at doses of 2.4 mg / l, has been observed; the peptide fragments of hemoglobin reduced the expression of MCMS at doses of 10 mg / l and 25 mg / l. When investigating the effect of regulatory vermilate and kidney peptide complexes on polymorphonuclear leukocytes, the decreased expression of MCMS at doses of 2.4 mg / l; 12 mg / l, and peptide fragments of hemoglobin – at doses of 10 and 25 mg / l, has been detected. It has been determined that the regulatory vermilate and kidney peptide complexes, as well as peptide fragments of hemoglobin, change the expression level of surface glycoproteins of leukocytes which indicates their regulatory effects on the functional activity of leukocytes.

Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics

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

Матеріал надійшов до редакції 29.11.2011 р.

© Куценко Н.Л.

УДК [612.017 : 615.37] – 092.9

ВПЛИВ МОНТЕЛУКАСТУ НА АНТИГЕНСПЕЦИФІЧНУ ІМУННУ ВІДПОВІДЬ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Куценко Н.Л.

НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

Предположено, что препараты группы антилейкотриенов имеют более широкий спектр влияния на процессы аллергического воспаления и иммунный ответ. Целью исследования было влияние монтелукаста на первичный и вторичный иммунный ответ на алло- и гетероантигены. Иммунизация животных аллоспленоцитами и однократный прием монтелукаста приводит к усилению аллогенной реакции (увеличение массы региональных лимфатических узлов), что свидетельствует о стимулирующем влиянии препарата в реализации иммунного ответа, который обусловлен аллоантигенами. Введение монтелукаста на фоне иммунизации животных эритроцитами барана усиливает синтез гемолитинов преимущественно при вторичном ответе, что обусловлено индукцией иммунного ответа на гетероантигены в эксперименте. В результате полученных данных предположено участие лейкотриенов и цистлейкотриеновых рецепторов в регуляции иммунного ответа на алло- и гетероантигены.

Ключевые слова: лейкотриены, монтелукаст, иммунный ответ, аллоантигены, гетероантигены.

Метаболіти арахідонової кислоти лейкотрієни (ЛТ) окрім фізіологічних ефектів, які реалізуються на рівні органу, прямо або опосередковано впливають на функціональний стан клітин імунної відповіді, що обумовлює більш широку та важливу роль цих медіаторів в імуномодуляції [22].

Незважаючи на значну кількість досліджених біологічних ефектів ендогенних медіаторів, залишаються недостатньо вивченими ефекти ЛТ в патогенезі бронхіальної астми. Є дані про їх роль в підвищенні секреції слизу, скороченні гладеньких м'язів бронхів, стимуляції фібробластів, адгезії та хемотаксисі імуніцитів [18]. При цьому прозапальні та імуномодулюючі ефекти ЛТ обумовлені не тільки здатністю зв'язуватись зі специфічними рецепторами на поверхні імунокомпетентних клітин, але й з механізмами опосередкованого впливу на функціональну активність цих клітин, наприклад, за допомогою зміни експресії та секреції цитокінів імуніцитами [5,17]. Отже, враховуючи імуномодулюючі властивості ЛТ та поодинокі дані про модуляцію імунокомпетентних клітин під впливом їх антагоністів, виникає припущення, що препарати групи антилейкотрієнів мають більш широкий вплив на процеси алергічного запалення та функціональний стан клітин імунної відповіді.

У дослідженнях антилейкотрієнових препаратів традиційно увага дослідників спрямована на вивчення їх основної дії, що визначається здатністю зв'язуватись з лейкотрієновими рецепторами і тим самим попереджувати фармакологічні ефекти ЛТ.

Відмічено, що антагоністи цистЛТ рецепторів (цистЛТР) володіють протизапальною дією при гострому пошкодженні аспірином слизової оболонки шлунка (зменшення судинної проникливості та гранулоцитарної інфільтрації зони запалення) [10].

Метою роботи було дослідження впливу антагоніста цистЛТР монтелукасту на первинну та вторинну відповідь на ало- та гетероантигени в експерименті.

Матеріали та методи дослідження

Вплив монтелукасту на антигенспецифічну імунну відповідь вивчали в експерименті за результатами розвитку первинної та вторинної імунної відповіді на ало- і гетероантигени.

Імунну відповідь на алоантигени досліджували в реакції трансплантат проти хазяїна (РТПХ) в локальному варіанті у щурів лінії Вістар масою 180-200 г., віком 5 міс. під час імунізації алоантигенами, в якості яких використовували живі спленоцити неінбредних щурів лінії Вістар, виділених в асептичних умовах загальновідомим методом [7]. При цьому первинну та вторинну імунну відповідь досліджували в локальній реакції лімфатичних вузлів, яка дозволяла за розмірами останніх судити про активність реакції [23]. Суть методу полягала у введенні в пучку задньої кінцівки тварини зависі алоспленоцитів в дозі 5×10^6 клітин в 0,1 мл стерильного забуференого фізіологічного розчину, визначенні ваги на 7 добу після первинної та на 5 добу після вторинної імунізації (з інтервалом в 30 днів) підколінного лімфатичного вузла, який дренує ділянку введення клітин та симетрично йому розташованого інтактного лімфовузла (з точністю до 0,05 мг). Для контролю використовували стерильний забуферений фізіологічний розчин та попередньо прогріті при 56°C протягом 30 хвилин алогенні спленоцити. Рівень життєздатності клітин після прогрівання за методикою з трипановим синім не перевищував 3%.

В другій серії експериментів імунну відповідь на гетероантигени досліджували за стандартною методикою визначення титру гемаглютинінів та гемолізінів у мишей лінії СВА масою 20 г., віком 20 тиж. [13]. Відповідно, первинну імунну відповідь вивчали за 6 діб після первинної та вторинну імунну відповідь на 5 добу після реімунізації з інтервалом в 30 днів еритроцитами барана (2×10^8 еритроцитів в 0,5 мл стерильного фізіологічного розчину) (виробництво «Гранум», Харків).

Лабораторних тварин утримували в умовах віварію Української медичної стоматологічної академії на

стаціонарному раціоні харчування. Всі маніпуляції з тваринами проводились за дозволом біоетичної комісії УМСА.

В дослідних групах вивчали вплив блокатора цистЛТР – монтелукаста натрію («Сингуляр», MSD, США) в дозі 0,015мг, 0,15мг та 1,5мг на кг маси тварини. Дози препаратів підбирались на основі середньотерапевтичних доз у перерахунку на 1 кг маси [2; 14]. Препарат вводили перорально з інтервалом 24 години протягом всього періоду імунізації.

Статистичну обробку математичних результатів експерименту проводили використовуючи стандартну програму STATISTICA з обчисленням середньої арифметичної (M), середньоквадратичного відхилення (m), вірогідності отриманих результатів Т-тестом для попарно зв'язаних та для незалежних величин (t).

Результати та їх обговорення

Першим етапом досліджень було визначення впливу монтелукасту на імунну відповідь на алоантигени в експерименті для отримання уявлень про його дію на клітинну імунну відповідь (табл.1). Показано, що введення стерильного ФСБ не призводило до зміни різниці мас підколінних лімфатичних вузлів обох лап експериментальних тварин, що обумовлено відсутністю локальної реакції в контрольній групі. Введення прогрітих алоспленоцитів в пучку дослідної лапи експериментальних тварин викликало вірогідне збільшення різниці маси регіональних лімфатичних вузлів ($p < 0,05$). Під час імунізації живими алоспленоцитами при первинній імунній відповіді маса підколінних лімфатичних вузлів збільшувалась не суттєво.

Таблиця 1

Вплив монтелукасту на місцеву реакцію регіональних лімфатичних вузлів при первинній імунній відповіді на алоспленоцити

Група тварин	Маса регіональних лімфатичних вузлів інтактної лапи, мг ($M \pm m$)	Маса регіональних лімфатичних вузлів дослідної лапи, мг ($M \pm m$)	Різниця маси регіональних лімфатичних вузлів, мг ($M \pm m$)
Введення стерильного фізіологічного розчину, n=6	4,31±0,34	4,43±0,49	0,12±0,32
Введення прогрітих алоспленоцитів, n=6	4,38±0,42	6,33±0,89*#	1,95±0,72†
Імунізація живими алоспленоцитами, n=6	4,18±0,45	4,87±0,26	0,69±0,49
Імунізація + монтелукаст в дозі 0,015мг/кг, n=6	5,54±0,44	6,46±0,52*	0,92±0,13
Імунізація + монтелукаст в дозі 0,15мг/кг, n=6	3,88±0,52	6,78±1,47	2,09±1,34
Імунізація + монтелукаст в дозі 1,5мг/кг, n=6	3,9±0,41	6,07±0,42*	2,17±0,66‡

Примітка: * - вірогідність змін показників маси лімфатичних вузлів тварин даної групи ($p < 0,05$); # - вірогідність змін показників маси лімфатичних вузлів дослідних лап у порівнянні з введенням стерильного ФСБ ($p < 0,05$); † - вірогідність змін різниці маси регіональних лімфатичних вузлів у порівнянні з введенням стерильного ФСБ ($p < 0,05$); ‡ - вірогідність змін різниці маси регіональних лімфатичних вузлів у порівнянні з імунізацією живими алоспленоцитами ($p < 0,05$).

Призначення монтелукасту в дослідних групах призвело до підсилення реакції регіональних лімфатичних вузлів дослідних лап за умов розвитку первинної імунної відповіді на алоантигени, що супроводжувалось збільшенням маси підколінних лімфатичних вузлів (табл. 1). Під час аналізу різниці мас регіональних лімфатичних вузлів тварин, що отримували монтелукаст та тварин імунізованих лише алоспленоцитами, показано, що максимальні зміни (збільшення різниці в 3 рази) спостерігались у тварин на фоні прийому препарату в дозі 1,5 мг/кг.

Враховуючи, що вторинна імунна відповідь є невід'ємною частиною імунної відповіді живих організмів при повторному контакті з антигенами, які в безмежній кількості оточують нас і спонукають до стимуляції захисних механізмів, перш за все, клітинних, наступним етапом досліджень додаткових властивостей монтелукасту стало вивчення його впливу на розвиток вторинної імунної відповіді на алоантигени.

За результатами вторинної імунної відповіді, як і при первинній імунній відповіді, відмічено збільшення маси підколінних лімфатичних вузлів імунізованих лап алоантигенами у щурів (табл. 2). Показано, що повторне введення стерильного ФСБ практично не викликало локальної реакції регіональних лімфатичних вузлів, що підтверджувалось відсутністю змін їх маси у експериментальних тварин. Під час досліджень вторинної імунної відповіді на алоантигени імунізація суспензією прогрітих при 56°C протягом 20 хвилин алоспленоцитів приводила до вірогідного збільшення маси регіональних лімфатичних вузлів дослідних лап у порівнянні з інтактною даної групи та з дослідною після введення стерильного ФСБ, що супроводжувалось зростанням різниці мас підколінних лімфатичних вузлів обох лап. Як показано, реімунізація живими алоспленоцитами призводила до вірогідного збільшення маси підколінних лімфатичних вузлів дослідних лап і різниці маси регіональних лімфатичних вузлів під час вторинної імунної відповіді.

Таблиця 2

Вплив монтелукасту на місцеву реакцію регіональних лімфатичних вузлів при вторинній імунній відповіді на алоспленоцити

Група тварин	Маса підколінних лімфатичних вузлів інтактної лапи, мг (M±m)	Маса підколінних лімфатичних вузлів дослідної лапи, мг (M±m)	Різниця маси підколінних лімфатичних вузлів, мг (M±m)
Введення стерильного фізіологічного розчину, n=6	4,78±0,92	4,83±0,7	0,42±0,26
Введення прогрітих алоспленоцитів, n=6	5,4±0,72	8,58±1,09*#	3,18±0,71†
Імунізація живими алоспленоцитами, n=6	5,46±0,4	7,29±0,38*#	1,83±0,74†
Імунізація + монтелукаст в дозі 0,015мг/кг, n=6	5,49±0,63	7,01±0,61*	1,52±0,79
Імунізація + монтелукаст в дозі 0,15мг/кг, n=6	5,31±0,47	8,03±0,68*#	2,72±0,84‡
Імунізація + монтелукаст в дозі 1,5мг/кг, n=6	5,05±0,47	7,41±0,71*	2,36±0,48‡

Примітка: * - вірогідність змін показників маси лімфатичних вузлів тварин даної групи ($p < 0,05$); # - вірогідність змін показників маси лімфатичних вузлів дослідних лап у порівнянні з введенням стерильного ФСБ ($p < 0,05$); † - вірогідність змін різниці маси регіональних лімфатичних вузлів у порівнянні з введенням стерильного ФСБ ($p < 0,05$); ‡ - вірогідність змін різниці маси регіональних лімфатичних вузлів у порівнянні з імунізацією живими алоспленоцитами ($p < 0,05$).

Відмічено, що після реімунізації експериментальних тварин живими алоспленоцитами, прийом монтелукасту в мінімальній дозі не впливав на реакцію регіональних лімфатичних вузлів, їх маса та різниця залишались, практично, на одному рівні з контролем (імунізація живими алоспленоцитами). В інших дослідних групах монтелукаст сприяв збільшенню маси підколінних лімфатичних вузлів дослідних лап. Максимальні вірогідні зміни різниці спостерігались після прийому препарату в дозі 0,15мг/кг, що відповідає середньотерапевтичній.

Таким чином під час проведених експериментальних досліджень впливу монтелукасту на імунну відповідь, індуковану алоспленоцитами, отримано результати, які свідчать про стимулюючий вплив препарату на імунну відповідь на алоантигени в експерименті. Ці дані обумовлені індукцією реакції відторгнення алогенного трансплантату та РТПХ в локальному варіанті при первинній та вторинній імунній відповіді після імунізації алоспленоцитами, що супроводжувалось збільшенням різниці мас регіональних лімфатичних вузлів на фоні прийому монтелукасту.

Відомо, що за умов проникнення в організм антигенів імунна система починає інтенсивно реагувати, формуючи імунну відповідь, яка проявляється синтезом великої кількості антитіл або проліферацією Т-клітин-ефекторів. Отже, робота імунної системи полягає у формуванні імунних реакцій двох типів: гуморальної імунної відповіді та клітинної імунної відповіді. В обох випадках залучаються різні імуноком-

петентні клітини з постійною взаємодією або кооперацією обох типів імунних реакцій. Тому під час проведення досліджень з виявлення додаткових характеристик монтелукасту поруч з вивченням його впливу на клітинну імунну відповідь, необхідним, на наш погляд, стало визначення змін за умов розвитку гуморальної імунної відповіді. Тому наступним етапом досліджень стало вивчення впливу монтелукасту на імунну відповідь на гетероантигени, визначаючи гуморальну ланку імунної відповіді.

Відмічено, що за умов розвитку первинної імунної відповіді рівень антиеритроцитарних антитіл – гемолізінів та гемаглютининів знаходився на одному рівні і складав відповідно (\log_2) $3,8 \pm 1,4$ та $3,2 \pm 1,97$. Під час розвитку вторинної імунної відповіді титр антитіл збільшився і на 5 добу сягнув максимальних рівнів (титр гемолізінів – $8,5 \pm 1,38$, титр гемаглютининів – $10,5 \pm 1,05$).

Проведені дослідження щодо впливу монтелукасту на імунну відповідь на гетероантигени продемонстрували, що розвиток первинної імунної відповіді у тварин, імунізованих еритроцитами барана, на фоні прийому препарату супроводжувався незначним збільшенням титру антитіл (гемолізінів та гемаглютининів), при цьому максимальні зміни синтезу спостерігались у тварин під впливом монтелукасту в дозі 0,15 мг/кг, що відповідає середній терапевтичній (рис.1.).

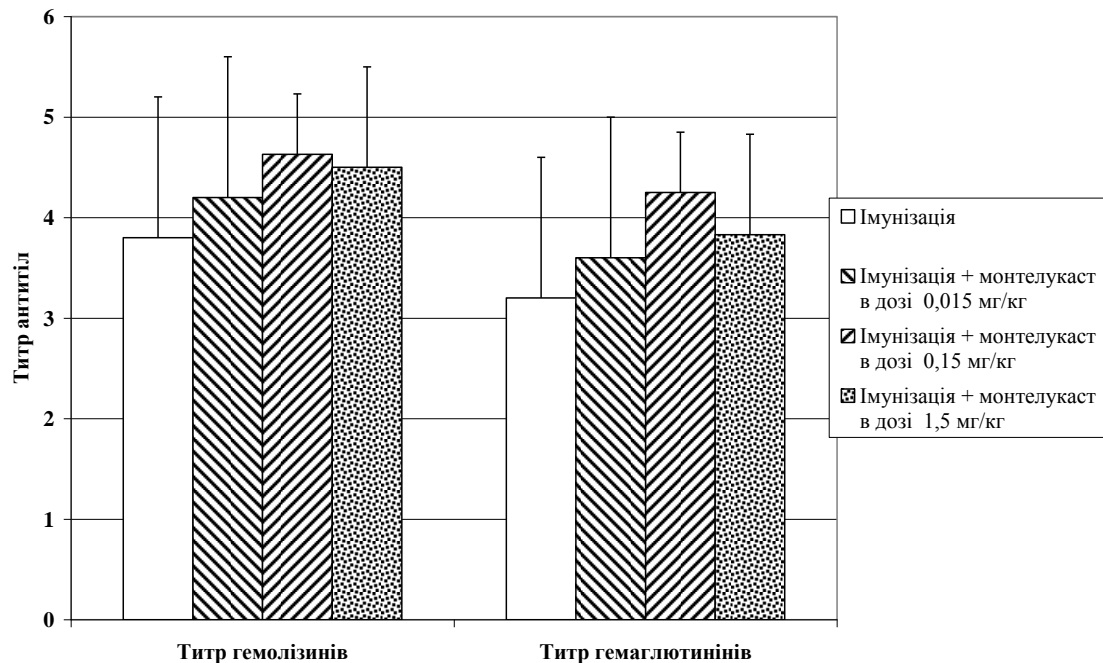


Рис.1 Зміна титру антитіл за умов розвитку первинної імунної відповіді у тварин, імунізованих еритроцитами барана під впливом різних доз монтелукасту.

Примітка: * - вірогідність відмін показників від тварин, лише імунізованих еритроцитами барана ($p < 0,05$).

На фоні збільшеного синтезу антиеритроцитарних антитіл за умов розвитку вторинної імунної відповіді, прийом монтелукасту призводив до посиленого синтезу гемолізину та гемаглютининів у мишей (рис.2). Отже, отримані результати свідчать, що реімунізація тварин еритроцитами барана та одночасний прийом

препарату супроводжувались вірогідним максимальним зростанням титру гемолізину в мінімальній та максимальній дозі. При цьому титр гемаглютининів у тварин даної групи вірогідно збільшувався при прийомі усіх експериментальних доз монтелукасту і мав дозозалежний характер.

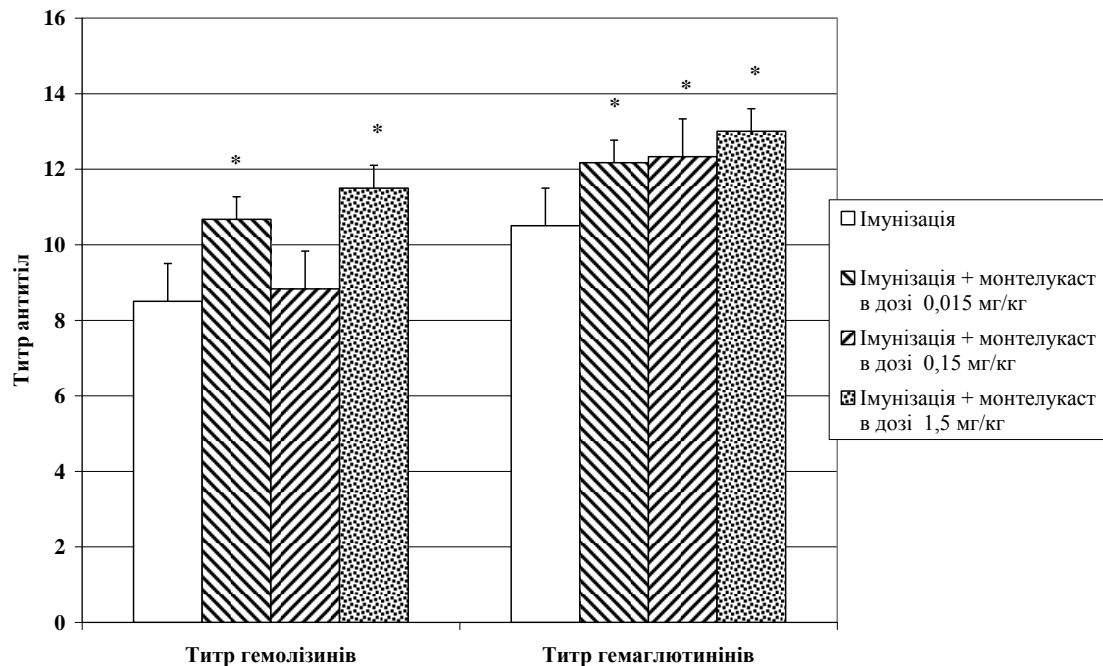


Рис.2 Зміна титру антитіл за умов розвитку вторинної імунної відповіді у тварин, імунізованих еритроцитами барана під впливом різних доз монтелукасту.

Примітка: * - вірогідність відмін показників від тварин, лише імунізованих еритроцитами барана ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані нами результати впливу антагоніста цистЛТТ – монтелукасту на розвиток імунної відповіді на гетероантигени свідчать про підсилення імунної відповіді, що супроводжується стимуляцією синтезу антиеритроцитарних антитіл після імунізації мишей еритроцитами барана на фоні прийому препарату. З'ясовано, що підвищення синтезу специфічних антитіл (гемолізінів та гемаглютининів) відмічена під впливом монтелукасту, переважно, за умов розвитку вторинної імунної відповіді на гетероантигени.

Робота з літературними джерелами переконує, що протягом останніх років поповнюються дані про імунорегуляторну активність метаболітів арахідонової кислоти, а саме про їх здатність взаємодіяти та впливати на функціональну активність імункомпетентних клітин. Є інформація про опосередкований вплив ЛТВ₄ на чисельність та розповсюдженість CD4⁺ та CD8⁺ Т клітин, регуляцію синтезу ІФН-гама [18]. Відомо, що цистЛТТ відіграють ключову роль в хемотаксисі еозинофілів та інших лейкоцитів до вогнища запалення, в стимуляції проліферації міоцитів дихальних шляхів та фібробластів легень до синтезу колагену [16, 21].

Зростає кількість результатів досліджень рецепторів на поверхні імункомпетентних клітин. Значна увага приділяється вивченню ЛТР. Відомо, що ЛТ зв'язується з специфічними рецепторами, які належать до сімейства GPCR, трансформуючи сигнали різними шляхами всередину клітини в залежності від підтипу рецепторів (для ЛТ відомі - ЛТВР₁, ЛТВР₂, цистЛТР₁, цистЛТР₂), індукуючи відповідні гени. При цьому експресія ЛТР на поверхні більшості клітин, в тому числі і на імунocyтах, регулюється під час імунної відповіді. Крім того, різновид ефектів вищевказаних медіаторів в регуляції функції цих клітин обумовлений експресією підтипу специфічного рецептору та типом передачі внутрішньоклітинного сигналу [1, 3, 19, 20]. Блокада одного підтипу рецепторів може призводити до дії ЛТ через інші, експресія яких може різнитись в межах одного органу або навіть однієї клітини. Таким чином, ці дані поруч з літературними даними про наявність цистЛТР на поверхні імункомпетентних клітин обумовлюють отриману нами імномодулюючу дію антагоніста ЛТ рецепторів монтелукасту.

Доклінічні дослідження монтелукасту показали їх дію у пригніченні активності більшості медіаторів, які беруть участь у розвитку алергічного запалення, включаючи цитокіни і хемокіни, а також у зменшенні експресії молекул адгезії. Аналіз літературних даних дає можливість стверджувати про наявність додаткових характеристик монтелукасту.

За результатами отриманих даних, імунізація алоспленоцитами експериментальних тварин призводила до гіперплазії регіональних (підколіних) лімфатичних вузлів, що підтверджується літературними даними [11, 12]. Відомо, що трансплантовані імункомпетентні клітини здатні активно діяти проти організму реципієнта, розвиваючи РТПХ [15]. Введені алогенні лімфоцити розпізнають чужорідні антигени реципієнта, а після імунізації алоспленоцитами імунocyти реципієнта розпізнають донорські клітини, формуючи антигенспецифічну реакцію із залученням CD4⁺ та CD8⁺ Т лімфоцитів. При цьому чисельність клітин у регіональ-

ному лімфатичному вузлі збільшується не тільки за рахунок проліферації введених лімфоцитів, але і в результаті залучення в зону реакції власних клітин реципієнта [11].

Відомо, що під час гуморальної імунної відповіді після імунізації тварин гетероантигенами (еритроцитами барана) синтезуються антиеритроцитарні антитіла (гемаглютиніни та гемолізینی). Є дані, що IgM викликають аглютинацію більш ефективно, ніж IgG [6]. Також відмічено, що в реакції гемолізу еритроцитів специфічними антитілами в присутності комплементу важлива роль належить IgG. Під час проведених нами експериментальних досліджень виявлений значно вищий рівень специфічних антитіл при вторинній імунній відповіді на гетероантигени (еритроцити барана), що обумовлено антитілами, які належать до IgG [4].

Отримана нами дозозалежна стимуляція синтезу гемолізінів та гемаглютининів під впливом монтелукасту підтверджує, що гуморальна ланка імунної відповіді є залежним процесом від дії ЛТ, а блокада цистЛТР₁ призводить до підсилення синтезу антитіл після імунізації еритроцитами барана. В роботі Мартінові Т.В. та співавт. (2003) показано, що блокатори як циклооксигенази, так і ліпоксигенази дозозалежно стимулюють гуморальну імунну відповідь, що позначається на одній з кінцевих ланок – формуванні антитілоутворюючих клітин у селезінці, але вплив блокатора ліпоксигеназ виражений значно більше [9]. Така ж закономірність була виявлена і в ефекті блокаторів утворення антигеніндукованих клітин – супресорів у селезінці та їх функціональної активності (пригнічення супресії або навіть відміна здатності досліджуваних клітин бути супресорами). Звичайно, взявши до уваги багатоланцюговість імунної відповіді, припущено аналогічний вплив блокаторів ЛТ і на інші ланки імунної відповіді [8, 9]. Оскільки супресорні клітини є суттєвим фактором регуляції імунної відповіді, зміни їх кількості і активності можуть відігравати вирішальну роль в клітинній імунній відповіді, що обґрунтовує отриману нами індукцію локальної реакції РТПХ під впливом монтелукасту.

Отже, наші дослідження свідчать, що потенційні фармакотерапевтичні ефекти антилейкотрієнів не обмежуються попередженням бронхообструктивного синдрому при бронхіальній астмі, а доповнюються імуностимулюючими властивостями, які виявляються за умов розвитку різних типів імунної відповіді. Отримані дані підтверджують участь ЛТ та цистЛТР₁ в регуляції імунної відповіді на ало- та гетероантигени, та вказують на можливість реалізації ефектів ЛТ через інші підтипи рецепторів, які широко представлені на поверхні імункомпетентних клітин.

Література

1. Авакян А.Э. Структурная и функциональная организация систем передачи сигнала через рецепторы сопряженные с G-белками / А.Э. Авакян А.Э., В.А. Ткачук // Рос. физиол. Журнал. – 2003. – Т.89, №2. – С.219 – 239.
2. Алиева Н.Г. Применение антагонистов лейкотриенов для лечения бронхиальной астмы / Н.Г. Алиева, В.В. Омеляновский, С.А. Пронина // Фарматека. – 2002. – №4. – С.26 – 32.
3. Балаболкин И.И. Антилейкотриеновая терапия бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин, Д.Ш. Мачарадзе // Леч. врач. – 2003. – №2. – С.50 – 51.
4. Драннік Г.М. Клінічна імунологія та алергологія: Навчальний посібник. –Одеса: Астропринт, 1999. – С.416 – 433.

5. Евсюкова Е.В. Роль метаболитов арахидоновой кислоты в механизмах аллергических реакций / Е.В. Евсюкова, Г.Б. Федосеев // Аллергология. – 2000. – №4. – С.21 – 27.
6. Иммунология: В 3-х т. Т3. Пер. с англ. / Под ред. У. Пола.-М.: Мир, 1997 – 1998. – с.77 – 88.
7. Иммунология: Практикум / Е.У. Пастер, В.В. Овод, В.К. Позур, Н.Е. Вихоть.-К.: Вища школа, 1989. – С. 202 – 206.
8. Калинин А.Г. Ингибиторный анализ участия продуктов окисления арахидоновой кислоты в феномене В-супрессии иммунного ответа / А.Г. Калинин, М.И. Карсонова // Иммунология. – 1989. – №3. – С.40 – 43.
9. Мартинова Т.В. Вплив блокаторів цикло- та ліпоксигеназного шляхів метаболізму арахідонової кислоти на розвиток і супресію імунної відповіді у мишей / Т.В. Мартинова, І.М. Алексеева, Т.М. Бризгіна [та ін.] // Жізіол. журн. – 2003. – Т.49, №1. – С.18 – 22.
10. Марусова И.Б. Потенциальное гастропротективное действие блокатора CysLT₁ рецепторов монтелукаста натрия при остром аспириновом повреждении слизистой оболочки желудка у крыс / И.Б. Марусова, Т.Д. Власов, И.В. Марусов [et al.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т.65, №3. – С.16 – 18.
11. Поверенный А.М. Тимодепрессин, ингибирующий развитие реакции трансплантат против хозяина / А.М. Поверенный, О.В. Семина, Т.Н. Семенец // Иммунология. – 2002. – №2. – С.102 – 104.
12. Снелл Дж., Доссе Ж., Нэтенсон С. Совместимость тканей / Под ред. Н.П. Дубинина, Пер. с англ.-М.: Изд-во "Мир", 1979. – 501 с.
13. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования // Под ред. Е.А. Кост.-М.: Медицина, 1975. – С.125 – 134.
14. Чекман І.С., Горчакова Н.О., Туманов В.А. Фармакологія: Підручник.-К.: Вища школа, 2001. – 598с.
15. Шевченко Ю.Л. Реакция "Трансплантат против хозяина" в военной трансфузиологии / Ю.Л. Шевченко, В.В. Данильченко, Е.Б. Жибурт [и др.] // Военно-медицинский журнал. -1997.-№2.-С.32-34.
16. Akdis C.A.Histamine in the immune regulation of allergic inflammation / C.A. Akdis, K. Blaser // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol.112, №7. –P.15 – 22.
17. Calabrese C. Arachidonic acid metabolism in inflammatory cells of patients with bronchial asthma / C. Calabrese, M. Triggiani, G. Marone [et al.] // Allergy. – 2000. – Vol.55, Suppl.61. – P.27-30.
18. Fabre J. Transcellular biosynthesis contributes to the production of leukotrienes during inflammatory responses in vivo / J. Fabre, J. Goulet, E. Riche // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol.109, №10. – P.1373 – 1380.
19. Figueroa D.J. Expression of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in normal human lung and peripheral blood leukocytes / D.J. Figueroa, R.M. Breyer, S.K. Defoe [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol.163. –P.226 – 233.
20. Heise C.E. Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor / C.E. Heise, B.F. O'Dowd, D.J. Figueroa [t al.] // J. Biol. Chem. – 2002. –Vol.275, №39. – P.531 – 536.
21. Henderson W.R. A role of cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model / W.R. Henderson, L.O. Tang, S.M. Tsao [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol.165. – P.108 – 116.
22. Kanaoka Y. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: cellular distribution and function in immune and inflammatory responses / Y. Kanaoka, J.A. Boyce // J. Immunol. – 2004. – Vol.173, №8. – P.1503 – 1510.
23. Twist V. Popliteal lymph weight gain assay for graft versus host reactivity in mice / V. Twist, R. Barnes // Transplantation. – 1973. – Vol.15. – P. 182 –185.

Summary

INFLUENCE OF MONTELUKAST ON THE ANTIGENSPECIFIC IMMUNE RESPONSE IN EXPERIMENTAL ANIMALS Kutsenko N.

Key words: leukotrienes, montelukast, immune response, alloantigens, heteroantigens

It has been assumed that medications of antileukotriene group have a wider range of influence on the process of allergic inflammation and immune response.

The aim of the research was to evaluate the effects of montelukast on the immune response to alloantigens and heteroantigens. Immunization of animals with allosplenocytes and simultaneous administration of montelukast leads to the intensification of allogenic reaction (regional lymphatic nodes mass increase) which indicates the medication's stimulating influence in the immune response, caused by alloantigens. Administration of montelukast on the background of animals' immunization with ram erythrocytes enforces the synthesis of hemolysins and hemagglutinogens mainly under secondary immune response which is due to the induction of the immune response to heteroantigenes under experimental conditions. The obtained data suggest the participation of leukotrienes and cystein-leukotriene receptors in regulation of the immune response to alloantigens and heteroantigens.

Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics

Ministry of Public Health of Ukraine

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

Матеріал надійшов до редакції 05.12.2011

© Куценко Л.О.

УДК 616.12-092.9:615.22

РІВЕНЬ ПЕРОКСИДАЦІЇ, ВМІСТ НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ В ТКАНИНАХ СЕРЦЯ ТВАРИН ПІД ВПЛИВОМ ПЕПТИДІВ МОЗКУ В УМОВАХ ГОСТРОГО СТРЕСУ

Куценко Л.О.

НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Стрессорные нагрузки являются важной причиной, изменяющей механизмы регуляции организма. Большое внимание уделяется изучению нейропептидов и их участию в различных системах и функциональных состояниях организма. Изучение влияния нейропептидов – окситоцина, питуитрина, тиролиберина, на содержание нуклеиновых кислот и состояние свободнорадикального окисления в тканях сердца животных в условиях острого стресса явилось целью настоящего исследования. Эксперимент проводили на 72 белых крысах массой 180-200 г. Стресс моделировали путем трехчасовой иммобилизации животных на спине. Нейропептиды в виде коммерческих препаратов вводили внутримышечно за 30 минут до начала действия стресса. Перекисное окисление липидов оценивали по концентрации малонового диальдегида в гомогенатах тканей сердца животных. Активность антиоксидантной системы характеризовали по активности супероксиддисмутазы. Содержание нуклеиновых кислот определяли в субклеточных фракциях клеток миокарда животных методом щелочного и кислотного гидролиза. Изучение влияния нейропептидов на процессы перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и содержание нуклеиновых кислот в тканях сердца интактных животных не выявило отличий между контрольной и опытной группами животных. В условиях острого стресса нейропептиды – окситоцин, питуитрин, тиролиберин, значительно не влияли на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в тканях сердца лабораторных животных. Питуитрин и тиролиберин в этих условиях повышали содержание нуклеиновых кислот в тканях сердца.

Ключевые слова: стресс, нуклеиновые кислоты, нейропептиды, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита

Вступ

Останнім часом викликає занепокоєння зростання стресорного навантаження, в якому доводиться існувати людині. Конфліктні ситуації, розумове та фізичне перевантаження, відчуття тривоги, страху, больові подразнення, перегрівання, переохолодження – такі умови життя викликають нервово-гуморальні зміни, впливають на функції периферичних органів та систем, сприяють розвитку психосоматичних захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба шлунка, пухлинний ріст та неврози [7, 8]. Ще Г. Сельє у своїй праці про адаптаційний синдром показав, що при стресі основні зміни в системах, які регулюють гомеостаз організму, виникають зі сторони гіпофізу, наднирників та тимусу [15]. Останні два десятиліття проблемі стресу будь-якого ґенезу приділяється значна увага імунологів. Це пояснюється доведеним фактом про тісний взаємозв'язок імунної, нервової та ендокринної систем. Структурна та функціональна подібність рецепторів нейроендокринної та імунної систем дозволила передбачити існування обох етіологічних факторів, які дестабілізують функції всього організму. Таким чином, зміна однієї з функцій цих систем може привести до міжсистемної дисрегуляції та порушення гомеостазу [2].

Значну увагу привертають дослідження механізмів адаптації до екстремальних умов, зокрема до стресу. Актуальним є розгляд захисних реакцій організму, що забезпечують збереження гомеостазу та активної протидії цим умовам [1]. Відомо, що при розвитку адаптивних реакцій організму в залежності від тривалості та сили стресу може спостерігатись активація або пригнічення окремих ланок гомеостазу. У підтри-

мці нормального гомеостазу при стресі приймають участь регуляторні пептиди, які володіють широким спектром біологічної активності.

Розкриття механізмів регуляції різних систем та функціональних станів організму під впливом регуляторних пептидів відкриває широкі перспективи в підтриманні високих адаптивних можливостей організму при стресогенних порушеннях. Із метою корекції стресогенних порушень застосовують препаратистреспротектори різних груп [11], але можливості використання регуляторних пептидів, як стрес протекторів, досліджені недостатньо. Вивчення впливу нейропептидів – окситоцину, питуїтрину, тиролиберину на вміст нуклеїнових кислот і на стан вільнорадикального окислення в тканинах серця тварин в умовах гострого стресу було метою даного дослідження.

Матеріали і методи дослідження

У досліді використали 72 семи-восьми місячних білих лабораторних щурів масою тіла 180-200 г, які знаходились у стандартних умовах утримання в приміщенні віварію Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» на повноцінному раціоні у відповідності з нормами та вільним доступом до питної води. Проведені експериментальні дослідження були узгоджені комісією з біоетики ВДНЗУ «УМСА». Тварини були розділені на такі групи: інтактна – тварини отримували внутрішньом'язово фізіологічний розчин по 0,05 мл (контрольна група). Група тварин, які отримували окситоцин, група тварин, які отримували питуїтрин, група тварин, які отримували тиролиберин. Ці групи складалі дослідну групу. Названі групи тварин входили до першої серії дослідів. У другій серії дослідів виділили наступні групи щурів: інтактну, стресовану та тварин,

яким проводилась корекція на фоні стресу окситоцином, пітуїтрином, тироліберином. Стрес моделювали шляхом трьохгодинної іммобілізації тварин на спині. Нейропептиди у вигляді комерційних препаратів вводили тваринам внутрішньом'язово за 30 хвилин до початку дії стресу в таких дозах – окситоцин і пітуїтрин – 10 ОД/кг маси тіла, тироліберин – 40 мкг/кг маси тіла (серія 2). Було також досліджено вплив означених препаратів у таких же дозах на інтактних тваринах (серія 1). У ході експерименту велося спостереження за зовнішнім виглядом, поведінкою, масою тіла тварин. Через 2 години після завершення стресу тварин забивали шляхом знекровлення під гексеналовим наркозом. Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням критерію Ст'юдента.

Перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), визначали за вмістом малонового діальдегіду в гомогенаті тканин серця в реакції з тіобарбітуровою кислотою та його

приріст при 1,5 годинній інкубації в прооксидатному буфері. Активність системи антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали визначенням активності супероксиддисмутази (СОД) [5]. Вміст нуклеїнових кислот (РНК та ДНК) визначали в субклітинних фракціях клітин міокарду тварин методом лужного та кислотного гідролізу [10].

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження впливу окситоцину, пітуїтрину і тироліберину на стан процесу ПОЛ та АОЗ в тканинах серця інтактних тварин не виявили відмінностей між контрольною та дослідною групами тварин. У цій серії дослідів нейропептиди не викликали змін вмісту нуклеїнових кислот в субклітинних фракціях міокарду тварин (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив нейропептидів на рівень пероксидації і вміст нуклеїнових кислот у серці інтактних щурів

Групи тварин	Статистичний показник	ТБК-реактанти (мкмоль/кг) 0 год., 1,5 год		% приросту МДА	СОД, од.	РНК, мг/г	ДНК, мг/г
Інтактні (n=7)	M±m	134,9±13,21	182,4±22,27	35,2 (10,0-88,0)	0,52±0,086	0,776±0,07	0,725±0,064
Фізіологічний розчин (n=9)	M±m	122,4±7,63	143,1±9,60	16,9 (2,6-21,4)	0,59±0,135	0,709±0,031	0,735±0,052
Окситоцин (n=6)	M±m	113,6±10,04	135,0±10,18	19,7 (9,3-27,3)	0,68±0,13	0,702±0,029	0,704±0,060
Пітуїтрин (n=8)	M±m	117,6±10,99	141,9±13,37	21,5 (7,7-44,4)	0,65±0,13	0,690±0,040	0,733±0,051
Тироліберин (n=7)	M±m	119,3±15,98	144,8±14,41	25,4 (5,9-57,5)	0,71±0,085	0,630±0,052	0,652±0,054

Дія іммобілізаційного стресу істотно не впливала на абсолютні величини ТБК-реактантів, вторинних продуктів ліпідної пероксидації в тканинах серця тварин на початку і після 1,5 годинної інкубації порівняно з інтактними тваринами (табл. 2), що може залежати від стадії стресу і умов даного експерименту [6, 12].

Водночас за умов стресу в гомогенаті тканин серця тварин приріст ТБК-реактантів збільшувався у 3,5 рази порівняно з інтактними тваринами, що очевидно

відображає зменшення запасів низькомолекулярних антиоксидантів у дослідній тканині. Активність СОД, яка не вирізнялась від активності у гомогенаті тканин серця інтактних тварин, можливо обумовлювала низький рівень ПОЛ в гомогенаті тканин серця тварин через 2 години після стресу. В ці строки не виявлено істотних змін вмісту РНК і ДНК в тканинах серця тварин у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 2), що підтверджується даними літератури [4].

Таблиця 2

Вплив нейропептидів на рівень пероксидації і вміст нуклеїнових кислот у серці інтактних щурів в умовах гострого стресу

Групи тварин	Стат показн.	ТБК-реактанти (мкмоль/кг)		% приросту МДА	СОД од.	РНК мг/г	ДНК мг/г
		0 год.,	1,5 год				
Інтактні (n=7)	M±m	287,7±58,04	321,17±58,25	9,2 (0,4-18,5)	1,02±0,082	0,630±0,050	0,562±0,051
Стрес (n=7)	M±m	192,26±15,88	250,47±21,37	31,6 (1,1-67,5)	1,11±0,12	0,621±0,036	0,570±0,030
Стрес + окситоцин (n=8)	M±m	220,07±31,56	262,53±35,22	19,9 (3,0-50,0)	0,93±0,092	0,582±0,041	0,603±0,045
Стрес + пітуїтрин	M±m	182,6±18,0	215,49±19,68	23,2 (2,4-64,23)	1,23±0,12	0,777±0,041	0,603±0,045
Стрес + тироліберин (n=8)	M±m	218,31±47,40	262,07±55,37	21,4 (8,3-52,6)	1,24±0,10	0,736±0,049 p<0,05	0,682±0,033 p<0,05

Примітка: p – достовірність між даною групою та групою тварин із стресом

Введення нейропептидів істотно не впливало на абсолютні величини вмісту ТБК-реактантів у тканинах серця, але сприяло зменшенню приросту продуктів ПОЛ при інкубації на 28-37% порівняно зі стресом без корекції (табл. 2). Досліджені пептиди не змінювали активності СОД у тканинах серця тварин порівняно з інтактними тваринами. Найбільш суттєві зміни показників рівня нуклеїнових кислот відзначали в гомогенатах серця тварин при введенні пептидів. Так, пітуїтрин достовірно збільшував вміст РНК у тканинах серця при незмінному вмісті ДНК порівняно з дією стресу без корекції, що вказує на посилення процесів транскрипції під впливом цього препарату. Відсутність тако-

го ефекту в окситоцину дозволяє віднести посилення транскрипції за рахунок вазопресину, який входить до складу пітуїтрину [9].

Під впливом тироліберину в гомогенаті тканин серця тварин достовірно збільшувався вміст РНК і ДНК (табл. 2), що свідчить про посилення як транскрипції, так і реперативного синтезу ДНК.

Таким чином, наведені результати дозволяють дійти висновку, що за умов гострого стресу нейропептиди – окситоцин, вазопресин (у складі пітуїтрину) і тироліберин істотно не впливали на ПОЛ і активність СОД в тканинах серця лабораторних тварин. Вазопресин (пітуїтрин) і тироліберин в умовах гострого

стресу підвищували вміст нуклеїнових кислот у тканинах серця, що очевидно, пов'язано з посиленням репаративних процесів у міокарді.

Літературні джерела свідчать, що окситоцин є протитривожним пептидом. Така його роль особливо виражена в комплексі з жіночими статевими гормонами-естрогенами [3, 14]. Вазопресин на рівні ЦНС проявляє протитривожні функції через V1-рецептори. Обговорюється перспектива створення анксиолітичних препаратів-антагоністів цих рецепторів. Подібні препарати можуть бути більш ефективними в комплексі з іншими пептидергічними препаратами [3].

Отже, подальше вивчення впливу нейропептидів та стресового фактору дадуть можливість виявити динаміку розвитку компенсаторно-адаптаційних та репаративних механізмів, розробити методи корекції [13].

Висновки

1. Уведення окситоцину, пітутрину, тироліберину істотно не впливало на рівень пероксидації в тканинах серця тварин в умовах гострого стресу.

2. Уведення пітутрину підвищувало вміст РНК, тироліберину – вміст РНК і ДНК в тканинах серця тварин в умовах гострого стресу.

3. Нейропептиди мозку (окситоцин, пітутрин, тироліберин) беруть участь в регуляції функцій серця, позитивно впливають на репаративні процеси в міокарді тварин, що передбачає існування в цьому органі власної системи пептидної регуляції.

Література

- Дія екзогенного мелатоніну на екскреторну функцію нирок за умов іммобілізаційного стресу / Н. М. Шумко, В. П. Пішак, Ю. М. Вепрюк [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 192-195.
- Інтоксикаційний стрес і іммунокорекція / В. Я. Арион, І. В. Зими́на, С. Н. Москвіна [и др.] // Аллергологія і імунологія. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 438-439.
- Кост Н. В. Нейропептиди в регуляції тривоги / Н. В. Кост, В. К. Мешавкин, А. А. Зозуля // Психіатрія. – 2010. – № 4. – С. 64-75.

Summary

PEROXIDATION LEVEL, NUCLEIC ACIDS CONTENT IN CARDIAC TISSUES OF ANIMALS UNDER THE INFLUENCE OF BRAIN PEPTIDES IN CONDITIONS OF ACUTE STRESS

Kutsenko L.O.

Key words: stress, nucleic acids, neuropeptides, lipid peroxidation, antioxidant defense.

Stress loads are important factors in modifying the regulatory mechanisms of the body. Much attention is given to the study of neuropeptides and their participation in the various systems and functional states of organism. The aim of the research was to investigate the effect of neuropeptides – oxytocin, pituitrin, thyrotropin, – on the nucleic acids content and status of free radical oxidation in cardiac tissues of animals under conditions of acute stress. The experiment was performed on 72 white rats weighing 180-200 g. Stress was modeled through the immobilization of animals lying on their backs during three hours. Neuropeptides in the form of commercial medications were injected intramuscularly 30 minutes before the start of stress effect. Lipid peroxidation was assessed by the concentration of malonic dialdehyde in the homogenates of cardiac tissues of animals. The activity of antioxidant system was characterized by the activity of superoxide dismutase. Nucleic acids content was assessed in subcellular fractions of myocardial cells of animals by means of alkaline and acid hydrolysis. Studies on the effect of neuropeptides on the processes of lipid peroxidation, antioxidant defense and nucleic acids content in cardiac tissues of intact animals showed no differences between control and experimental groups of animals. Under conditions of acute stress the neuropeptides – oxytocin, pituitrin, thyrotropin, – have not significantly affected the lipid peroxidation and antioxidant defense in cardiac tissues of laboratory animals. It has been found that in these conditions pituitrin and thyrotropin increase the nucleic acids content in cardiac tissues.

Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics

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

Матеріал надійшов до редакції 12.12.2011 р.

© Мамонтова Т.В.

УДК 577.7+612.112.94+616.248

РОЛЬ БІЛКІВ BCL-2 І P53 В РЕГУЛЯЦІЇ АПОПТОЗУ, ІНДУКОВАНОГО ЗВ'ЯЗУВАННЯМ МОЛЕКУЛ МНС І ТА ІІ КЛАСІВ В МОНОНУКЛЕАРНИХ КЛІТИНАХ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА АТОПІЧНУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Мамонтова Т.В.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, м. Полтава

Апоптоз играет ключевую роль в патогенезе atopической бронхиальной астмы (АБА). Молекулы МНС I и II классов участвуют в активации апоптотических сигналов в лимфоцитах. Цель работы определить влияние связывания молекул МНС I и II классов с моноклональными антителами (мкАТ) на апоптоз, экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 и проапоптотического белка p53 в мононуклеарных клетках периферической крови (МНПК) больных АБА. Показано, что активация молекул МНС I класса анти-HLA-A,B,C мкАТ вызывала резистентность к апоптозу, повышение экспрессии белков Bcl-2 и/или p53 в МНПК больных АБА и здоровых людей в присутствии сыворотки больных АБА. Активация молекул МНС II класса анти-HLA-DR мкАТ вызывало устойчивость к апоптозу, повышение экспрессии белка Bcl-2 в МНПК больных АБА и здоровых людей в присутствии аутологических сывороток. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о резистентности к МНС I- и МНС II-индуцированному апоптозу при АБА, что обусловлено активацией антиапоптотического белка Bcl-2 и регуляторным воздействием растворимых факторов сыворотки. Данная устойчивость к МНС I- и МНС II-опосредованному апоптозу при АБА может быть важным элементом патогенеза заболевания, поскольку дает возможность клеткам персистировать в органах мишенях, вызывая или поддерживая аллергическое воспаление.

Ключові слова: апоптоз, мононуклеарные клетки периферической крови, atopическая бронхиальная астма

Вступ

Апоптоз або програмована клітинна загибель є фундаментальним біологічним процесом, який спрямований на підтримання гомеостазу клітин. Дисбаланс в системі регуляції апоптозу лежить в основі розвитку ряду захворювань, асоційованих переважно з його пригніченням або з стимулюванням. Роботами останніх років доведено, що порушення апоптозу лімфоцитів є одним із провідних факторів розвитку хронічного запалення дихальних шляхів при atopічній бронхіальній астмі (АБА) [1, 2]. Гіперактивація CD45⁺HLA-DR⁺ T- та В-лімфоцитів є основним патологічним критерієм АБА, тому тривале перебування і накопичення активованих клітин в органах-мішенях пов'язують з пригніченням апоптозу [3]. Отримані нами дані підтверджують таку можливість і свідчать про важливу роль в регуляції апоптозу анти- та проапоптотичних білків, Bcl-2 та p53, в мононуклеарних клітинах периферичної крові (МНПК) хворих на АБА [4]. Але, механізми стійкості МНПК до апоптозу залишаються повністю не розкритими.

Молекули головного комплексу гістосумісності або МНС (Major Histocompatibility Complex) I та II класів відіграють ключову роль не лише у антигенній презентації пептидів, але також у трансдукції активаційних сигналів, зокрема проліферації, диференціювання та апоптозу [5]. Роботи останніх років переконливо доводять, що зв'язування молекул МНС I та II класів з відповідними лігандами, моноклональними антитіла-

ми (мкАТ), молекулами CD8 і CD4 відповідно, суперантигенами призводить до індукції апоптозу у T- і В-лімфоцитах, моноцитах, епітеліальних, дендритних та інших клітинах [6, 7]. Чутливість клітин до апоптозу, індукованого активацією молекул МНС I та II класів залежить від стану активації, виду коstimуляції та впливу цитокінів. Хоча, механізми, які лежать в основі МНС I- та МНС II-опосередкованого апоптозу залишаються не достатньо вивченими, проте встановлено, що дана форма запрограмованої клітинної смерті відрізняється від класичного апоптозу, опосередкованого через рецептори Fas (CD95/APO-1), оскільки проходить каспазо-незалежними та каспазо-залежними сигнальними шляхами, з проявом у клітинах типових морфологічних змін [8, 9]. В зв'язку з цим, визначення сигналів і механізмів, які активують та регулюють апоптоз при АБА є актуальним напрямком сучасних досліджень.

Мета дослідження – визначити вплив зв'язування молекул МНС I та II класів з моноклональними антитілами (мкАТ) на апоптоз, експресію антиапоптотичного білка Bcl-2 і проапоптотичного білка p53 в МНПК хворих на АБА і здорових людей.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 25 хворих на АБА (16 чоловіків та 9 жінок) віком 16-46 років. Всі хворі на АБА мали позитивні шкірні проби до екстрактів загальних аероалергенів (Імунолог, Україна). За 72 години до забору зразків крові хворі на АБА припиняли приймати кортикостеро-

їди, метилоксантини і антигістамінні препарати. Контрольну групу склали 25 практично здорових людей (11 чоловіків та 14 жінок) віком 16-45 років, з негативними шкірними пробами на аероалергени і відсутнім алергологічним анамнезом.

МНПК виділяли із гепаринізованої венозної крові у градієнті густини фікол-верографіну (1,077 г/мл). Визначали життєздатність МНПК при підрахунку з трипановим синім. МНПК ($1-2 \times 10^6$ клітин/мл) вносили по 0,1 мл в 96-луночні планшети і культивували в 199 середовищі (РАМН, інститут поліомієліта і вірусних энцефалитів, Росія) з 100 мкг/мл гентаміцину сульфату та з додаванням у паралелі 10% (за об'ємом) термоінактивованої сироватки ембріонів телят (СЕТ), сироватки хворих на АБА або здорових людей протягом 24 годин при 37°C. МНПК інкубували з мишачими анти-людськими-HLA-A,B,C (ізотип IgG_{2a}, клон ВРА-23/9), мишачими анти-людськими-HLA-DR мкАТ (ізотип IgG₃, клон ІПО-10), у дозі 10 мкг/10⁶ клітин/мл (Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Кавецького НАН України).

Для оцінки морфології ядер використовували забарвлення клітин ДНК-тропним барвником-флуорохромом Hoechst-33342 (у концентрації 0,1 мкг/мл; Sigma, США) і підраховували на флуоресцентному мікроскопі ЛЮМАМ-Р-8 (ЛОМО, Росія) [10]. Додатково, для встановлення морфологічних змін в клітинах використовували забарвлення за методом Мая-Грюнвальда-Романовського-Гімзи і підраховували на світловому мікроскопі. Враховували МНПК (%), які мали морфологічні ознаки апоптозу: конденсація і фрагментація хроматину, наявність апоптотичних тілець. Необхідно підкреслити, що саме морфологічна оцінка є стандартом ідентифікації і кількісної оцінки апоптозу [11].

Для виявлення та візуалізації внутрішньоклітинних антигенів bcl-2 та p53 використовували імуноцитохімічний метод [10]. Цитоцентрифужні препарати фіксували у парах 10 % розчину нейтрального формаліну протягом 15 хвилин, потім здійснювали регідратацію у фосфатно-сольовому буфері (рН 7,2-7,4). Далі для блокування ендогенної клітинної пероксидази препарати занурювали в 0,3% розчин H₂O₂ на 5 хв. Пермеабілізацію клітин та демаскування антигену проводили із застосуванням технології мікрохвильової обробки у розчині цитратного буфера (рН 6,0). Препарати послідовно інкубували з первинними антитілами проти білка Bcl-2 (клон 124, субклас IgG₁, DAKO) або проти білка p53 (клон DO-7, субклас IgG_{2b}, DAKO) протягом 24 годин при 4°C, потім з вторинними біотинільованими антитілами (IgG, Sigma) протягом 1,5 години при 37°C, а потім з комплексом стрептавідин-біотин-пероксидаза (ExtrAvidin Peroxidase Staining Kit, Sigma) протягом 1,5 години при 37°C. На препарати наносили 3-аміно-9-етилкарбазол (АЕК), який формує червоне забарвлення на місці цільового антигену. Контрастували ядра клітин 2% розчином метилового зеленого протягом 1 хвилини. Під мікроскопом оцінювали ядерну експресію p53 і цитоплазматичну експресію Bcl-2 в досліджуваних МНПК. Для кількісного вираження

ступеня експресії білків Bcl-2 та p53, згідно загальноприйнятого в імуноцитохімії принципу Astaldi, обраховували середній цитохімічний коефіцієнт (СЦК) [10]. Негативним контролем специфічності зв'язування слугували препарати, де замість первинних мкАТ інкубація проводилась з неімунною сироваткою тварин – донорів специфічних антитіл (Negative control reagent, DAKO). Результати фарбування у цій ділянці були негативними. Для оцінки фонового забарвлення другими антитілами використовували вищеописаний метод, але без інкубування препаратів у розчині первинних антитіл. У цьому випадку також контролювали виявлення неспецифічного забарвлення ендогенної пероксидази.

Фрагментацію ДНК виявляли шляхом виділення її з МНПК, згідно інструкції комплексу реагентів для виділення ДНК (НВФ "ДНК-Технологія"; Росія) і аналізували методом електрофорезу в 2% гелі агарози з візуалізацією в УФ-світлі після фарбування етидіумом бромідом [13].

Статистична обробка отриманих результатів проведена з використанням методів хі-квадрат, парного та двохвибіркового t-тесту Ст'юдента, кореляційного аналізу Пірсона за допомогою програми STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). У всіх серіях досліджень результати вважали вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Нами досліджений вплив зв'язування анти-HLA-A,B,C мкАТ з молекулами МНС I класу, анти-HLA-DR мкАТ з молекулами МНС II класу та сироваткових факторів (СЕТ, хворих на АБА або здорових людей) на рівень апоптозу в МНПК хворих на АБА та здорових людей. Результати досліджень продемонстрували, що зв'язування молекул МНС I та II класів з анти-HLA-A,B,C мкАТ та анти-HLA-DR мкАТ, відповідно, супроводжується морфологічними змінами (конденсація і фрагментація хроматину, утворення апоптотичних тілець), які є типовими для розвитку апоптозу в клітинах.

Встановлено (рис. 1), що зв'язування анти-HLA-A,B,C мкАТ та внесення у середовище СЕТ викликало вірогідне підвищення рівня апоптозу в МНПК хворих на АБА, та навпаки, вірогідне зниження в МНПК здорових людей. Внесення у середовище культивування сироватки хворих на АБА призвело до вірогідного пригнічення рівня апоптозу, індукованого анти-HLA-A,B,C мкАТ як в МНПК хворих на АБА, так і в МНПК здорових людей. Виявлено, що внесення в середовище культивування аутологічної сироватки призвело до вірогідного підвищення рівня апоптозу, індукованого анти-HLA-A,B,C мкАТ в МНПК здорових людей. Водночас, внесення сироватки здорових людей в середовище культивування не вплинуло на зміну рівня апоптозу, індукованого зв'язуванням анти-HLA-A,B,C мкАТ в МНПК хворих на АБА.

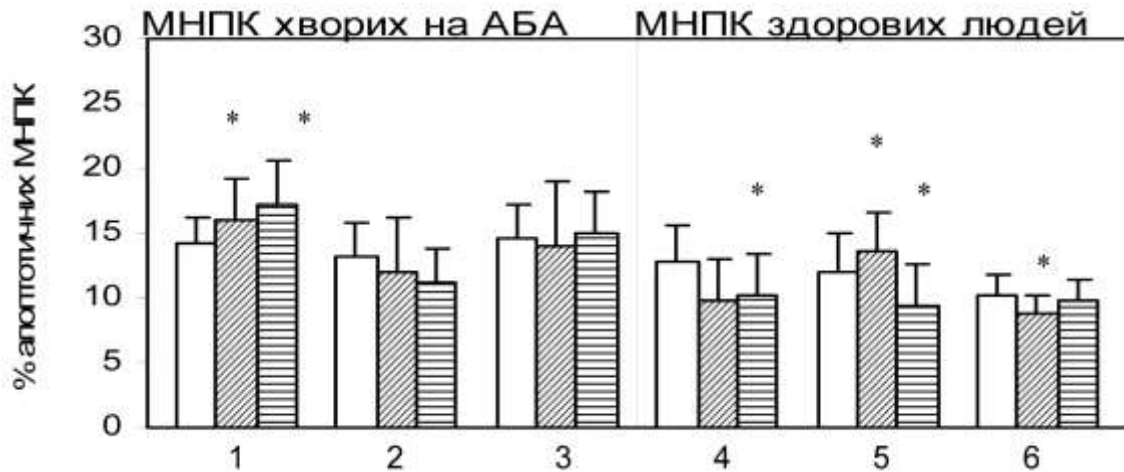


Рис. 1. Відсоток апоптотичних МНПК хворих на atopічну бронхіальну астму (АБА) та здорових людей. МНПК інкубували у середовищі (стовпчики без штрихів) або у середовищі із додаванням анти-HLA-A, B, C моноклональних антитіл (мкАТ) (стовпчики з косими штрихами), анти-HLA-DR мкАТ (стовпчики з горизонтальними штрихами) та з паралельним додаванням сироватки ембріонів телят (СЕТ) (1, 4), сироватки хворих на АБА (2, 5) та сироватки здорових людей (3, 6). В кінці інкубації МНПК забарвлювали за методом Мая-Грюнвальда-Романовського-Гімзи.

Примітка: по осі абсцис – сироватки, що додавались до інкубаційного середовища, по осі ординат – відсоток апоптотичних клітин; результати представлені у вигляді середнього арифметичного значення та середнього квадратичного відхилення вибірки. Зірочка вказує * $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною серією (тут і далі на рис. 2, 3).

Встановлено, що зв'язування анти-HLA-DR мкАТ викликало лише відновлення рівня апоптозу в МНПК хворих на АБА, що на перший погляд не залежало від виду внесеної сироватки. Аналіз даних показав, що внесення сироватки хворих на АБА до середовища у порівнянні з іншими сироватками викликало вірогідне пригнічення рівня апоптозу, індукованого анти-HLA-DR мкАТ в МНПК хворих на АБА та здорових людей. Внесення у середовище культивування СЕТ або аутологічної сироватки призвело до вірогідного паралельного пригнічення рівня апоптозу, індукованого зв'язуванням анти-HLA-DR мкАТ в МНПК здорових людей.

Вивчено вплив зв'язування молекул МНС I та II класів з анти-HLA-A, B, C та анти-HLA-DR мкАТ і сироваткових факторів на рівень експресії антиапоптотичного білка Bcl-2 та проапоптотичного білка p53 в МНПК хворих на АБА та здорових людей (рис. 2, 3).

Виявлено, що зв'язування анти-HLA-A, B, C мкАТ та внесення СЕТ до середовища призвело до вірогідного пригнічення рівня експресії білка Bcl-2 в МНПК хворих на АБА, але не змінило його в МНПК здорових людей.

Зв'язування анти-HLA-A, B, C мкАТ та внесення сироватки хворих на АБА до середовища вірогідно підвищило рівень експресії білка Bcl-2 в МНПК хворих на АБА та здорових людей. Навпаки, зв'язування анти-HLA-A, B, C мкАТ та внесення сироватки здорових людей вірогідно не вплинуло на рівень експресії білка Bcl-2 в МНПК хворих на АБА та здорових людей.

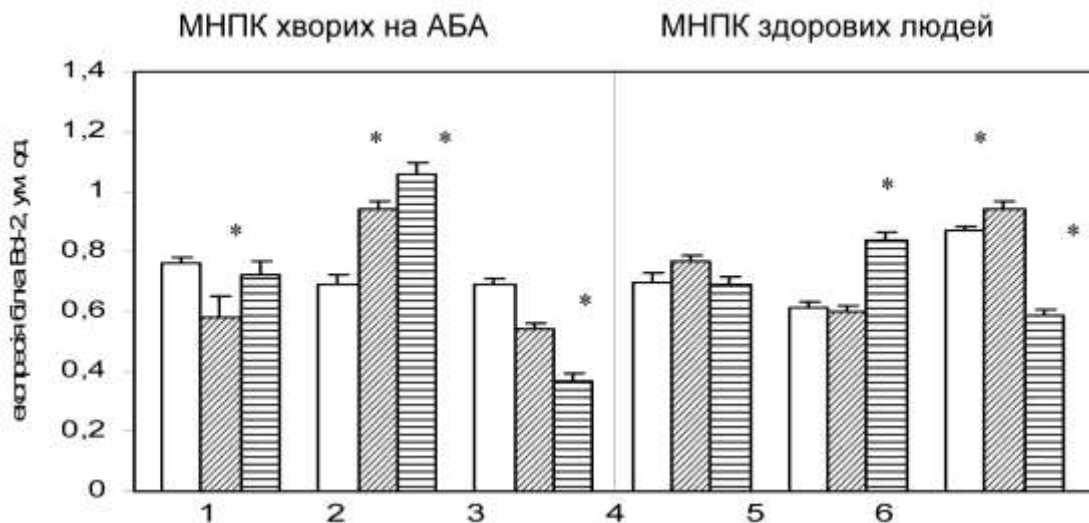


Рис. 2. Експресія антиапоптотичного білка Bcl-2 (ум. од.) в МНПК хворих на АБА та здорових людей визначена імуноцитохімічним методом. МНПК інкубували у середовищі (стовпчики без штрихів) або у середовищі із додаванням анти-HLA-A, B, C мкАТ (стовпчики з косими штрихами), анти-HLA-DR мкАТ (стовпчики з горизонтальними штрихами) та з паралельним додаванням СЕТ (1, 4), сироватки хворих на АБА (2, 5) та сироватки здорових людей (3, 6).

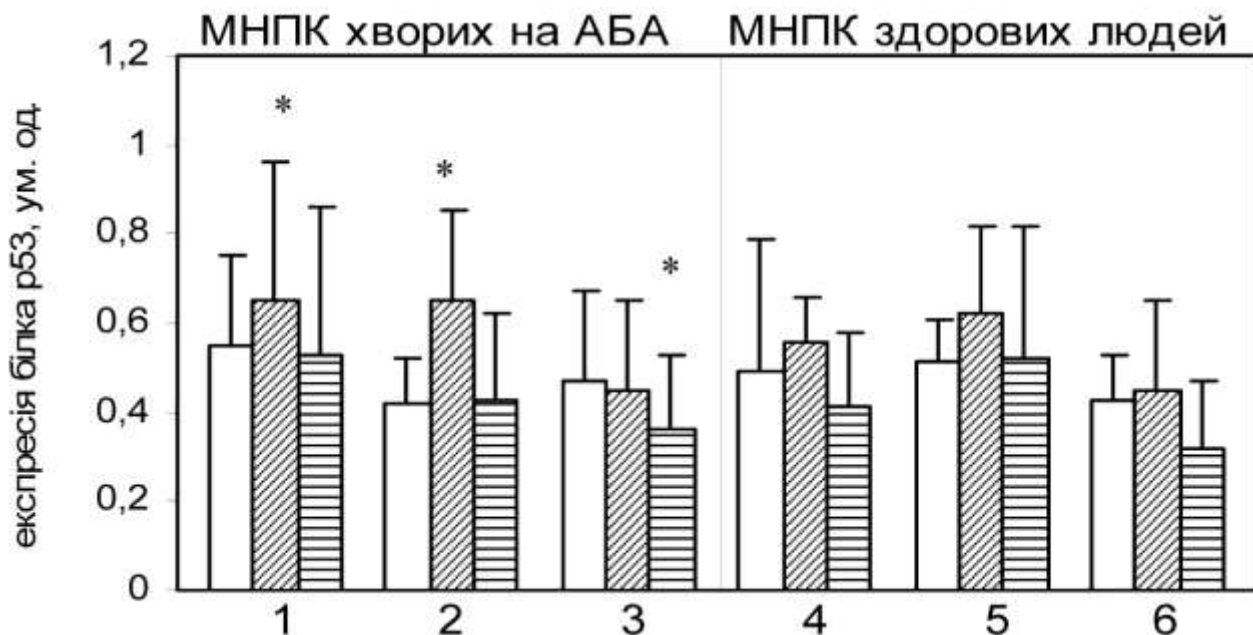


Рис. 3. Експресія проапоптотичного білка p53 (ум. од.) в МНПК хворих на АБА та здорових людей визначена імуноцитохімічним методом. МНПК інкубували у середовищі (стовпчики без штрихів) або у середовищі із додаванням анти-HLA-A, B, C мкАТ (стовпчики з косими штрихами), анти-HLA-DR мкАТ (стовпчики з горизонтальними штрихами) та з паралельним додаванням СЕТ (1, 4), сироватки хворих на АБА (2, 5) та сироватки здорових людей (3, 6).

Показано, що зв'язування анти-HLA-DR мкАТ та внесення СЕТ до середовища не вплинуло на зміну рівня експресії білка Bcl-2 в МНПК хворих на АБА і здорових людей. Зв'язування анти-HLA-DR мкАТ та внесення сироватки хворих на АБА до середовища стимулювали підвищення рівня експресії білка Bcl-2 в МНПК хворих на АБА, та навпаки, його пригнічення в МНПК здорових людей. Зв'язування анти-HLA-DR мкАТ та внесення сироватки здорових людей до середовища призвело до вірогідного пригнічення рівня експресії білка Bcl-2 в МНПК хворих на АБА, та навпаки, до його вірогідно підвищення в МНПК здорових людей.

Встановлено, що зв'язування анти-HLA-A,B,C мкАТ та внесення СЕТ або аутологічної сироватки призвело до зростання рівня експресії білка p53 в МНПК хворих на АБА. Разом з тим, не залежно від виду внесеної до середовища сироватки зв'язування анти-HLA-A,B,C мкАТ не викликало вірогідних змін у рівні експресії білка p53 в МНПК здорових людей.

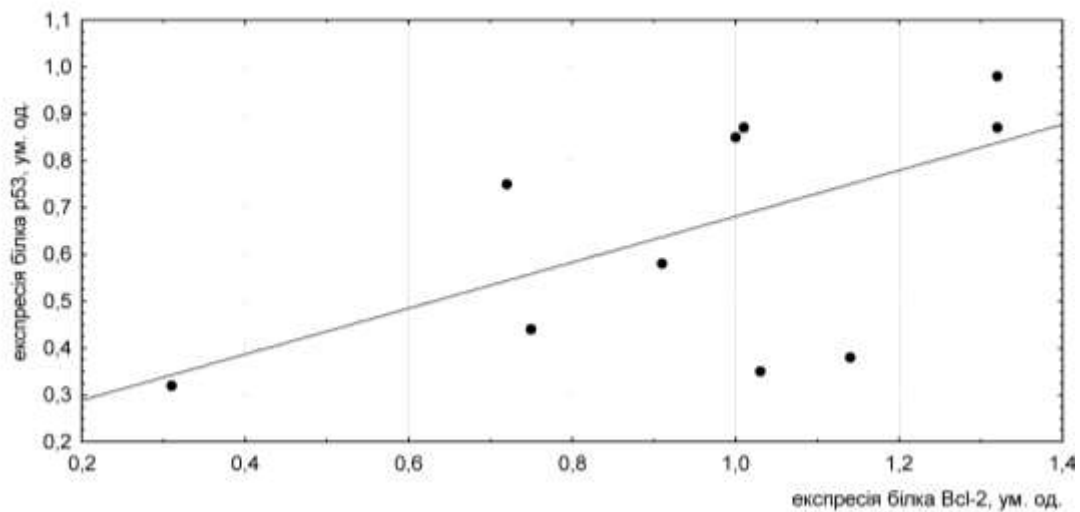
Виявлено, що зв'язування анти-HLA-DR мкАТ та внесення СЕТ або сироватки хворих на АБА призвело до відновлення рівня експресії білка p53 в МНПК хворих на АБА та здорових людей. Зв'язування анти-

HLA-DR мкАТ та внесення сироватки здорових людей вірогідно знижувало рівень експресії білка p53 в МНПК хворих на АБА, проте не викликало змін в МНПК здорових людей.

Відзначено відсутність міжнуклеосомної фрагментації ДНК після зв'язування анти-HLA-A,B,C, анти-HLA-DR мкАТ та внесення СЕТ, сироватки хворих на АБА або сироватки здорових людей до середовища в МНПК хворих на АБА і здорових людей.

На рис. 4 А-Б наведено двохвимірні вірогідні лінійні залежності між значеннями параметрів, що характеризують показники рівня апоптозу, рівні експресії антиапоптотичного білка Bcl-2 та проапоптотичного білка p53 в МНПК хворих на АБА та здорових людей. Як видно на рис. 4А, виявлено вірогідний позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями експресії білків Bcl-2 та p53 після зв'язування анти-HLA-A,B,C мкАТ та внесення аутологічної сироватки до середовища в МНПК хворих на АБА ($r=0,576$; $p<0,05$). Встановлено вірогідний негативний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем апоптозу та рівнем експресії білка Bcl-2 після зв'язування анти-HLA-DR мкАТ та внесення аутологічної сироватки до середовища в МНПК хворих на АБА ($r=-0,418$; $p<0,05$).

А



Б

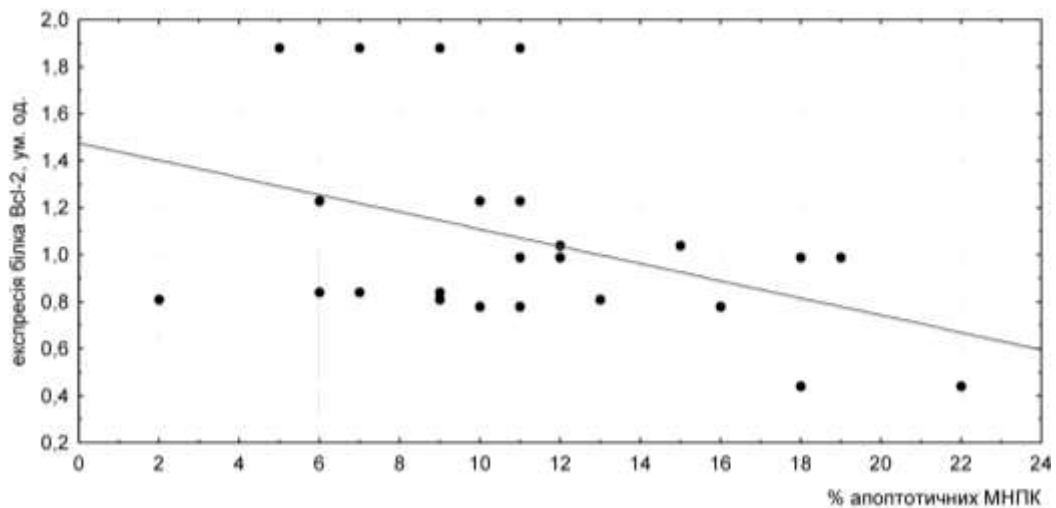


Рис. 4. Лінійна кореляція: А. Між рівнями експресії білків Bcl-2 та p53 в МНПК хворих на АБА, інкубованих у середовищі із додаванням анти-HLA-A,B,C мкАТ та аутологічної сироватки; Б. Між рівнем апоптозу та рівнем експресії білка Bcl-2 в МНПК хворих на АБА, інкубованих у середовищі з додаванням анти-HLA-DR мкАТ та аутологічної сироватки.

Примітка: А. По осі абсцис – ступінь експресії білка Bcl-2 (ум. од.) в МНПК; по осі ординат – ступінь експресії білка p53 (ум. од.) в МНПК; Б. По осі абсцис – рівень апоптозу в МНПК (у %), по осі ординат – ступінь експресії білка Bcl-2 (ум. од.) в МНПК.

Молекули МНС I та II класів відіграють важливу роль у регуляції функціонального стану клітин при фізіологічних і патофізіологічних процесах [12, 13, 14]. Доведено, що активність молекул МНС I та II класів асоційована з формуванням генетичних механізмів схильності до АБА [15]. На сьогоднішній день не виключається, що МНС I- та МНС II-опосередкована трансдукція сигналу апоптозу є ключовою в активації лімфоцитів і регуляції тривалості їх життя при алергічних реакціях. В даній роботі встановлено участь молекул МНС I та II класів в запуску апоптозу та його регуляцію білками Bcl-2 та p53 в МНПК при АБА.

Виявлено чутливість до МНС I-індукованого апоптозу внаслідок зв'язування анти-HLA-ABC мкАТ та внесення СЕТ в МНПК хворих на АБА. Аналогічну чутливість до апоптозу, індукованого зв'язуванням анти-HLA-ABC мкАТ та внесенням аутологічної сироватки

виявляють МНПК здорових людей. Отримані нами дані погоджуються з результатами дослідження [12], в якому в лімфоцитах периферичної крові здорових людей встановлений подібний апоптоз-індукуючий ефект анти-HLA-A,B,C мкАТ, який посилювався при додаванні цитокінів, таких як ІЛ-2 та ІФН- γ . Ці дані мають важливе значення оскільки доводять, що апоптоз при АБА не є абсолютно блокованим, а може опосередковуватись через активацію молекул МНС I класу і слугувати потенціальною мішенню для терапевтичного впливу [16].

Виявлено резистентність до МНС I- та МНС II-індукованого апоптозу, індукованого анти-HLA-A,B,C мкАТ або анти-HLA-DR мкАТ при внесенні сироватки хворих на АБА в МНПК хворих на АБА та здорових людей. Приведені дані свідчать, що резистентність до МНС I- або МНС II-індукованого апоптозу залежить

від впливу факторів сироватки хворих на АБА (цитокіни, розчинні молекули МНС I та II класів), які, ймовірно, підтримують виживання клітин МНПК хворих на АБА та здорових людей. Встановлено пригнічення МНС II-опосередкованого апоптозу після зв'язування анти-HLA-DR мкАТ та внесення аутологічної сироватки в МНПК здорових людей. Отримані результати погоджуються з даними авторів, які вказують на пригнічення МНС II-індукованого апоптозу після зв'язування анти-HLA-DR мкАТ в лімфоцитах та моноцитах здорових людей [7], але механізм даної стійкості залишається досі не розкритим.

У роботі встановлено, що активація молекул МНС I класу анти-HLA-A,B,C мкАТ та внесення сироватки хворих на АБА призводить до вірогідного підвищення рівня експресії білка Bcl-2 в МНПК хворих на АБА та здорових людей. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що стимуляція молекул МНС I класу та вплив сироваткових факторів призводять до активації антиапоптотичного білка Bcl-2, який може викликати резистентність до апоптозу в МНПК хворих на АБА та здорових людей. Аналогічні результати стосовно пригнічення МНС I-опосередкованого апоптозу на фоні високої експресії Bcl-2 отримані у В клітинній лімфомі Loukes та ендотеліальних клітинах [17]. Нами отримані і протилежні дані, які свідчать про стимуляцію МНС I –індукованого апоптозу та впливу факторів СЕТ на фоні зниження рівня експресії білка Bcl-2 в МНПК хворих на АБА. Ці результати вказують на різноспрямований вплив білка Bcl-2 в регуляції сигнальних шляхів МНС I-опосередкованого апоптозу. Відомо, що активація молекул МНС I класу призводить до активації різних кіназ, протеїнкінази С (ПКС) та JNK (Jun-NH₂-kinase або SAPK), кожна з них у свою чергу може фосфорилювати білок Bcl-2. Фосфорилування білка Bcl-2 за участю ПКС дає йому можливість виконати антиапоптотичну функцію і блокувати розвиток апоптозу, тоді як фосфорилування білка Bcl-2 кіназою JNK – переводить його в неактивний стан і сприяє розвитку апоптозу [18]. Можна припустити, що і у нашому випадку чутливість клітин до МНС I-опосередкованого апоптозу залежить від обраного клітиною сигнального шляху.

У дослідженні встановлено, що активація молекул МНС I класу анти-HLA-A,B,C мкАТ та внесення аутологічної сироватки викликає вірогідне зростання рівня експресії білка p53, проте не призводить до розвитку апоптозу в МНПК хворих на АБА. Активація молекул МНС I класу анти-HLA-A,B,C мкАТ та внесення СЕТ стимулює розвиток апоптозу на фоні підвищення рівня експресії білка p53 в МНПК хворих на АБА. Ймовірно, що запуск сигнальних шляхів МНС I-індукованого апоптозу по-різному впливає на активацію проапоптотичного білка p53. Розглядають щонайменше кілька внутрішньоклітинних шляхів передачі сигналу з молекул МНС I класу, з яких білок p53 може регулювати шлях, ініційований ФЛС-γ₁ і шляхи кіназ MAP, а саме ERK (extracellular signal regulated kinases) і протеїнкінази JNK [19]. Отже, резистентність до МНС I-індукованого апоптозу формується під впливом аутологічної сироватки та залежить від підвищення експресії білка Bcl-2, який за принципом зворотного зв'язку (кореляційний аналіз) блокує високий рівень експресії білка p53 в МНПК хворих на АБА.

Показано, що активація молекул МНС II класу анти-HLA-DR мкАТ та внесення аутологічних сироваток стимулюють зростання рівня експресії білка Bcl-2, але не впливають на рівень експресії білка p53 в МНПК хворих на АБА і здорових людей. Отримані дані свідчать, що запуск МНС II-індукованого апоптозу залежить від активації білка Bcl-2, який виступає потужним блокаторм даного процесу. На подібну можливість вказує робота авторів [7], які показали, що активація молекул МНС II класу викликає запуск апоптотичного сигналу, який призводить до послідовної транслокації в ядро ПКС, де вона безпосередньо фосфорилує bcl-2 за залишком серину і викликає супресію апоптозу.

Ідентифіковано, що активація молекул МНС II класу анти-HLA-DR мкАТ та внесення сироватки здорових людей викликає пригнічення експресії білка p53 та відсутність змін у рівні апоптозу в МНПК хворих на АБА. З приведених даних випливає, що проапоптотичний білок p53 може бути непрямо залучений у регуляцію МНС II-індукованого апоптозу в МНПК хворих на АБА. Дане положення підтверджується дослідженням [20], в якому методом гібридизації кДНК виявлено резистентність до індукції апоптозу пухлинні клітинні лінії В-CLL, які проявляють високий рівень експресії гена p53 та HLA-DQA1 (молекули МНС II класу). Автори припускають, що ген p53 опосередковано залучений у пригнічення апоптозу, тому стійкість клітин до даного процесу може бути обумовлена "специфічними змінами" даного гену.

Таким чином, у проведеному дослідженні вперше встановлено резистентність до МНС I- та МНС II-опосередкованого апоптозу, що обумовлено впливом сироваткових факторів та станом активності внутрішньоклітинних регуляторних білків - Bcl-2 та p53 в МНПК при АБА. Резистентність до МНС I- та МНС II-опосередкованого апоптозу в МНПК при АБА може бути важливим елементом патогенезу захворювання, оскільки дає можливість клітинам персистувати в органах-мішенях, спричиняючи або підтримуючи алергічне запалення.

Література

1. Akdis C.A., Blaser K., Akdis M. Apoptosis in tissue inflammation and allergic disease //Curr. Opin. Immunol. – 2004. – Vol. 16. – P. 717-723.
2. Мамонтова Т.В., Кайдашев І.П. Новые аспекты апоптоза мононуклеарных клеток в патогенезе atopической бронхиальной астмы //Аллергология. – 2005. – № 4. – С. 15-23.
3. T-cell subsets in the pathogenesis of human asthma /Meiler F., Zimmerman M., Akdis C.A., Akdis M. //Curr. Allergy Asthma Rep. – 2006. – Vol. 6(2). – P. 91-96.
4. Мамонтова Т.В., Кайдашев І.П. Спонтанний апоптоз та експресія білків Bcl-2 і p53 мононуклеарних клітин периферійної крові у хворих на atopічну бронхіальну астму //Імунологія та алергологія. – 2005. – № 3. – С. 43-46.
5. Jindra P.T., Reed E.F. Signal transduction through major histocompatibility complex molecules //Cur. Opin. Organ Transpl. – 2007. – Vol. 12(4). – P. 426-431.
6. MHC class II engagement by its ligand LAG-3 (CD223) contributes to melanoma resistance to apoptosis /Hemon P., Jean-Louis F., Ramgolam K. et al. //J. Immunol. – 2011. – Vol. 186(9). – P. 5173-5183.
7. Yang J., Yi Q. Killing tumor cells through their surface beta(2)-microglobulin or major histocompatibility complex class I molecules //Cancer. – 2010. – Vol. 116(7). – P. 1638-45.
8. The TCR-binding region of the HLA class I domain signals rapid Fas-independent cell death: A direct pathway for T cell-mediated killing of target cells? /Pettersen R.D.,

- Gaudernack G., Olafsen M.K., Lie S.O., Hestdal K. //J. Immunology. — 1998. — Vol. 160. — P. 4343-4352.
9. A caspase-independent pathway of MHC class II antigen-mediated apoptosis of human B lymphocytes /Drenou B., Blancheteau V., Burgess D.H., Fauchet R. et al. //J. Immunol. — 1999. — Vol. 163(8). — P. 4115-4124.
 10. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.О. і др.; Під ред. Кайдашева І.П. — Полтава: Полімет, 2003. — 320 с.
 11. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death /Kroemer G., El-Deiry W.S., Golstein P., Peter M.E. et al. //Cell Death Differ. — 2005. — Vol. 12. — P. 1463-1467.
 12. Induction of apoptosis in human lymphocytes by human anti-HLA class I antibodies /Daniel D., Opelz G., Mulder A., Susal C. //Transplantation. — 2003. — Vol. 75(8). — P. 1380-1386.
 13. MHC class II signaling function is regulated during maturation of plasmacytoid dendritic cells /Drenou B., Amiot L., Setterblad N. et al. //J. Leukoc. Biol. — 2005. — Vol. 77(4). — P. 560-567.
 14. Anti beta2-microglobulin monoclonal antibodies induce apoptosis in myeloma cells by recruiting MHC class I to and excluding growth and survival cytokine receptors from lipid rafts /Yang J., Zhang X., Wang J. et al. //Blood. — 2007. — Vol. 110(8). — P. 3028-3035.
 15. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Муратова Н.Г. Ассоциативная связь атопической бронхиальной астмы у детей с антигенами главного комплекса гистосовместимости //Аллергология и иммунология. — 2007. — Т. 8. — № 1. — С. 36-37.
 16. Мамонтова Т.В., Кайдашев І. П., Куценко Н.Л., Кривонос Т.В. Спосіб індукції апоптозу мононуклеарних клітин периферійної крові. Деклараційний патент на винахід № 60629А; Заявл. 16.01.2003; Опубл. 15.10.2003; Бюл. № 10. С. 2.
 17. Anti-HLA class I antibody-mediated activation of the PI3K/Akt signaling pathway and induction of Bcl-2 and Bcl-xL expression in endothelial cells /Jin Y.P., Fishbein M.C., Said J.W., Jindra P.T. et al. //Hum. Immunol. — 2004. — Vol. 65(4). — P. 291-302.
 18. A functional role for mitochondrial protein kinase C alpha in Bcl-2 phosphorylation and suppression apoptosis /Ruvolo P.P., Deng X., Carr B.K., May W.S. //J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273. — P. 25436-25442.
 19. Lamberth K., Claesson M.H. Ligation of major histocompatibility complex class I antigens (MHC-I) prevents apoptosis induced by Fas or SAPK/JNK activation in T-lymphoma cells //Tissue Antigens. — 2001. — Vol. 58(3). — P. 171-180.
 20. The resistance of B-CLL cells to DNA damage-induced apoptosis defined by DNA microarrays /Vallat L., Magdelénat H., Merle-Béral H., Masdehors P. et al. //Blood. — 2003. — Vol. 101(11). — P. 4598-4606.

Summary

ROLE OF BCL-2 AND P53 PROTEINS IN THE REGULATION OF APOPTOSIS, INDUCED BY MOLECULES MHC I AND II LIGATION IN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS FROM PATIENTS WITH ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA

Mamontova T.V.

Key words: apoptosis, peripheral blood mononuclear cells, atopic bronchial asthma

Apoptosis plays an key role in the pathogenesis of atopic bronchial asthma (ABA). The major histocompatibility complex (MHC) class I and II molecules mediates apoptosis of lymphocytes. The main purpose of this study is to investigate the influence of MHC class I and II molecules ligation by monoclonal antibodies (mAbs) on apoptosis, expression of anti-apoptotic protein Bcl-2 and proapoptotic protein p53 in the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from patients with ABA. It has been shown that PBMCs from patients with ABA and in healthy donors (HD) demonstrate resistance to apoptosis, high expression of Bcl-2 and/or p53 after HLA-ABC mAbs ligation in the presence of serum from ABA. Ligation anti-HLA-DR mAbs induced the resistance to apoptosis and the increase of Bcl-2 protein expression in PBMCs in ABA and HD in the presence of autologic sera. The study has showed that resistance to MHC I- and MHC II-induced apoptosis, related to high expression of protein Bcl-2 and regulatory action of autologic serum factor(s) in PBMCs from patient with ABA. Thus, such resistance to MHC I- and MHC II-mediated apoptosis may represent a key mechanism of pathogenesis of ABA, since it allows the cells to persist in target organs, activating or sustaining the airway inflammation. Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics

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

Матеріал надійшов до редакції 8.12.2011 р.

© Микитюк М.В.

УДК 577.1:61

НАНОЧАСТИНКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В БІОЛОГІЇ І МЕДИЦИНІ

Микитюк М.В.

НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики, Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

Нанотехнологии – совокупность научных знаний, способов и средств направленного, регулируемого синтеза из отдельных атомов и молекул разных веществ, материалов та изделий с линейным размером элементов структуры до 100 нм. Исходя из ускоренных темпов развития нанонауки и увеличения количества и разнообразия созданных наноматериалов, актуальным заданием наномедицины является изучение возможностей применения нанотехнологических разработок в медицинской практике для профилактики, диагностики и лечения заболеваний. В обзорной статье рассмотрен исторический аспект открытия и классы наночастиц, обобщены данные литературы и собственных исследований по использованию нанотехнологий в области медицины и биологии. Рассмотрены противовирусные, противоопухолевые, кардиотропные, антиоксидантные и фотодинамические свойства новых наноструктур. Исследованы перспективы применения наночастиц для диагностики, доставки препаратов, создания биологически совместимых структур.

Ключевые слова: Нанотехнологии, наночастицы и наносистемы, наноматериалы, наномедицина.

Сучасний етап розвитку науки характеризується подальшою мініатюризацією технологічних процесів, що призводить до формування принципово нового напрямлення – нанотехнологій. В останні роки нанотехнології завоюють передові позиції в хімії, біології та медицині. Швидкими темпами розвивається нанонаука, привертаючи загальну увагу новими досягненнями й соціальним значенням. [1]. Поняття «нанонаука» охоплює широке поле діяльності. Вчені всього світу проводять інтенсивні дослідження з нанотехнологій, наноелектроніки, наномедицини, нанобіології, нанотермодинаміки, наноматеріалів, нанопрепаратів [23].

Початком розвитку нанонауки можна вважати доповідь відомого американського вченого, лауреата Нобелівської премії з фізики Річарда Фейнмана, що відбулася в грудні 1959 р. на щорічному засіданні Американського фізичного товариства та мала назву: «Внизу багато місця: запрошення увійти у нову галузь фізики» ("There is plenty of room at the bottom: an invitation to enter a new field of physics") (Фейнман Р.Ф., 2002) У своїй доповіді Р. Фейнман вперше підняв проблему створення та застосування зверхмалих об'єктів, розмір яких буде вимірюватися у нанометрах [24]. Вперше термін «нанотехнології» був запропонований у 1974 році японським фізиком Норіо Тянігучі в доповіді «Про концептуальні основи нанотехнологій» на міжнародній конференції «International Conference on Precision Engineering» [26].

Нанотехнології (з грец.: nanos – карлик, гномик; techno – майстерність, ремесло; logos - наука) – сукупність наукових знань, способів і засобів спрямованого, регульованого складання (синтезу) із окремих атомів і молекул різних речовин, матеріалів та виробів із лінійним розміром елементів структури до 100 нм ($1 \text{ нм} = 10^{-9} \text{ м}$) (Мовчан Б.А., 2008) [13]. В той же час, об'єктами нанотехнологій можуть бути макроскопічні об'єкти, атомарна структура яких створюється під контролем на рівні окремих атомів. Так, наприклад створення атомного силового мікроскопа дозволило

спостерігати та візуалізувати живі клітини, субклітинні структури та детекцію молекулярних структур [70].

Наномедицина вивчає можливість застосування нанотехнологічних розробок (наноприладів, нанопрепаратів) у медичній практиці для профілактики, діагностики і лікування різних захворювань з контролем біологічної активності, фармакологічної та токсикологічної дії отриманих продуктів чи медикаментів [30].

Відомо, що властивості речовини залежать від розмірів зразка. Однією з головних причин змінення фізичних та хімічних властивостей малих часточок при зменшенні їх розмірів є зростання відносної долі «поверхневих» атомів, що знаходяться в інших умовах (координаційне число, симетрія локального оточення та ін.), ніж атоми всередині об'ємної фази. З енергетичної точки зору зменшення розмірів частинок призводить до збільшення ролі поверхневої енергії [8]. Таким чином, наночастинки речовини часто володіють властивостями, яких немає у макророзмірних зразків цих речовин. При дослідженні нанорозмірних матеріалів було виявлено значні зміни хімічних, фізичних та фізико-хімічних параметрів речовини. У нанометровому діапазоні змінюються електропровідність речовин, термостійкість, магнітні властивості, коефіцієнт оптичної щільності, вплив на організм людини та ін. [7, 9, 22, 39, 48]. Наночастинки, завдяки маленьким розмірам легко проникають у людський організм через органи дихання, травлення, шкіру та проявляють більш виражену біологічну активність внаслідок великої площі поверхні на одиницю маси [26, 44, 46, 57]. Зміна фізико-хімічних механізмів дії наночастинок зумовлена тим, що більшість атомів знаходиться на поверхні. Таке розташування змінює фізичні, хімічні, біологічні, токсикологічні властивості речовини та сприяє полегшенню взаємодії наночастинок з живим організмом. Наночастинки срібла та золота стають активними каталізаторами хімічних реакцій, а також безпосередньо беруть участь в них. Встановлено, що наночастинки золота та срібла розміром від 5 до 60 нм набувають унікальних оптичних властивостей, міцності та великої площі поверхні, що дозволяє використовувати

вати їх у діагностиці різних захворювань. [9, 40, 71, 80, 86].

За визначенням Балабанова В.І. (2009) **наночастинки** – маленькі часточки розміром 1-100 нм, які мають специфічні фізичні, хімічні, біологічні, фармакологічні, фармацевтичні та фізико-хімічні властивості різних матеріалів [2]. Отже, будь яка комбінація атомів із структурним радіусом менше 100 нм може розглядатися як наночастинка. Як видно із таблиці 1 багато біологічних об'єктів мають розміри наночастинок, що зумовлює їхню високу біохімічну та фармакологічну активність, здатність впливати на обмін речовин в організмі людини [27].

Для медицини та біології нанорозмірні об'єкти повинні мати розмір до 1 мкм (1000 нм), тому зазначене поняття у цій галузі дещо менш суворе, ніж у фізиці або хімії. Важливо, щоб наноб'єкт міг проходити крізь

пори капілярів розміром 100-200 нм [1]. На думку деяких авторів використання наноб'єктів, розміром 500 та 1000 нм більш доцільне, оскільки такі переносники лікарської речовини не зможуть проникнути крізь ендотеліальні клітини капілярів нормальної тканини, але легко долають ендотелій магілінізованої [35, 65]. Більшість існуючих нині нанопрепаратів використовуються для цільової доставки лікарських засобів і являють собою комплекс відомої фармакологічної речовини і наночастинок. Такі комплекси використовуються для діагностики з метою більш глибокого проникнення лікарських засобів до патологічного вогнища, а також зменшення дози препаратів [28]. Наночастинки, які застосовуються у медицині, розрізняють в залежності від речовини, типу зв'язку та форми кластерів, що їх утворюють (рис. 1).

Табл 1.
Розмір біологічних зразків та технологічно створених нанопродуктів

Найменування об'єкту		Розмір
Мікрооб'єкти	Пиловий кліщ	200 - 400 мкм
	Діаметр людського волоса	80 - 120 мкм
	Пилок Амброзії полинелистої (Ambrosia artemisifolia)	17 - 22 мкм
	Еритроцити людини	7,2 - 7,5 мкм
	Лейкоцити людини (лімфоцит)	4,5 - 10 мкм
	Спори гриба Aspergillus fumigatus	2 - 8 мкм
	Бактерія Кишкова паличка (Escherichia coli)	1 - 3 мкм
	Бактерія Золотистого стафілококу (Staphylococcus aureas)	0,5 - 1,5 мкм
Нанооб'єкти	Вірус ВІЛ	100-120 нм
	Ліпосома	25-200 нм
	Діаметр клітинного ядра	25-200 нм
	Молекула ДНК/РНК	2 - 10 нм
	Пептид	≈ 1 нм
	Наночастинки золота	1 - 100 нм
	Наночастинки срібла	5 - 50 нм
	Діаметр пори клітинної мембрани	0,4 - 4,0 нм
	Діаметр нанотрубки	0,7-100 нм
	Фулерен C ₆₀	0,7 нм
	Молекула гемоглобіну	0,4 нм
	Молекула води	0,3 нм
	Молекула вуглецю	0,1 нм

Ліпосоми складаються з одно- або двошарової ліпідної оболонки, яку отримують із природних нетоксичних фосфоліпідів і холестерину та рідкого фармацевтичного інгредієнту або лікарської речовини. Оптимальний розмір ліпосом від 100 нм до 500 нм [16]. Серед їх переваг можна відзначити високу механічну стійкість ліпідної оболонки, здатність переносити лікарські речовини до уражених органів, високу біоспорідненість та здатність до біодеградації. Недоліком ліпосом для застосування у медицині є їхня нестій-

кість та нетривале перебування у кров'яному руслі внаслідок захоплення макрофагами і виведення із організму [3, 31].

Для запобігання фагоцитозу ліпосоми вкривають поліетиленгліколем, що значно збільшує термін перебування їх в організмі. На поверхню ліпосоми можуть бути нанесені ліганди для клітин-мішеней, що дозволяє їй прикріплюватися та накопичуватися у середовищі патологічного процесу [15].

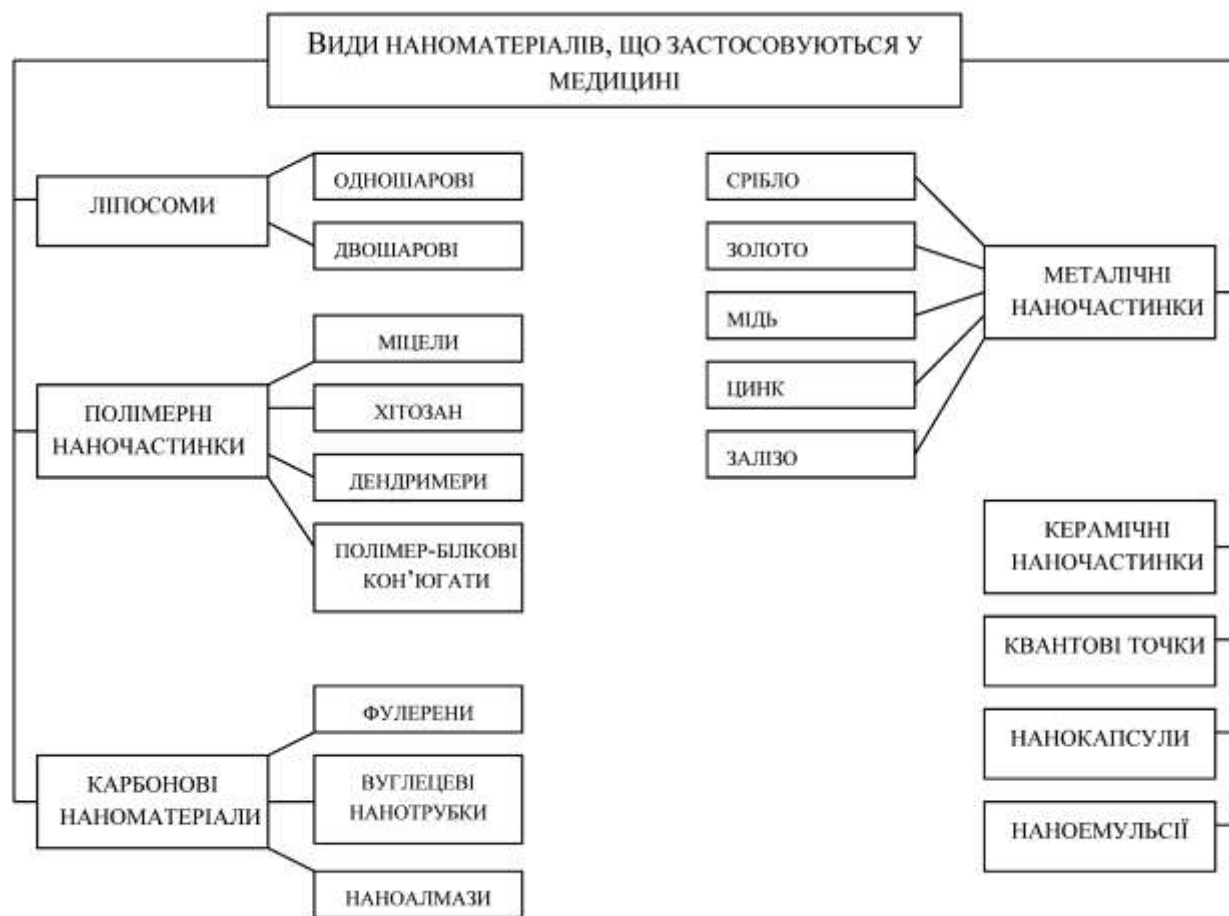


Рис 1. Наночастинки, які застосовуються в біології та медицині.

Відомі дослідження з розробки та використання ліпосомальних форм цитостатиків в онкології [11].

Полімерні наночастинки – найбільш широкий та досліджений клас наноматеріалів, до складу якого входять природні біополімери і синтетичні наночастинки. Полімерні міцели – сферичні колоїдні частинки з гідрофобним ядром та гідрофільною оболонкою. Фармакологічна речовина може знаходитися як в середині ядра так і приєднуватися до поверхні міцели. Як і ліпосоми, міцели можуть нести на своїй поверхні ліганди (наприклад, до клітин пухлини). Переваги інкапсуляції активних речовин в полімерну матрицю забезпечують їм захист від навколишнього середовища або умов обробки та їх контрольоване вивільнення [52]. Полімерні сполуки з невеликими молекулами, пептидами, протеїнами або полінуклеотидами широко використовуються для покращення терапевтичних властивостей лікарських речовин. На теперішній час створені комплекси міцел з естрадіолом, індометацином, амфотерицином, циклоспорином, ібупрофеном та інш. [15, 35]. Сполучення полімерів із наркотичними речовинами може подовжити період напіврозпаду, підвищити стабільність та розчинність, знизити імуногенність та антигенність їх в тканинах і клітинах. Найбільш дослідженими на даний момент полімерами є N-(2-гідроксипропіл) метакриламід сополімер (HPMA), поліглутамінова кислота (PGA) та поліетиленгліколь (ПЕГ). Зокрема ПЕГ, завдяки його розчинності, багатofункціональності, низькій токсичності, імуногенно-

сті та антигенності часто використовують для кон'югації з білком [79]. Проводилися дослідження по використанню полі – (L-глутамінової кислоти)-паклітакселу (PG-TXL) в якості «нанокур'єра» для цільової доставки ліків. Результати ранніх доклінічних досліджень новостворених полімеркон'югатів, в якості нового класу протипухлинних препаратів, продемонстрували ряд переваг у порівнянні із звичайними ліками - зменшення побічних ефектів, підвищення терапевтичної ефективності, простота введення препарату та краще сприймання пацієнтом [43].

В останні роки все більший інтерес представляє використання **хітозану** для інкапсуляції активних компонентів, що зумовлене його біосумісністю, відсутністю токсичності та здатності до біологічного розпаду [52]. Групою вчених розроблено нові наносистеми переносу мРНК, що складаються із біосумісних полімерів глікольхітозана (GC) та позитивно заряджених полімерів поліетиленіміна (PEI). В поєднанні із 5β-solanic кислоту шляхом самоорганізації формувалися наночастинки GC-PEI. Результати досліджень показали, що ці комплекси перспективні в якості стабільних та ефективних нанорозмірних систем доставки для лікування пухлин [54]. Хітозан використовувався для досягнення високої концентрації в тканинах пухлини та подолання побічних ефектів в якості носія протипухлинного препарату паклітаксел [74]. Також досліджувалася можливість використання підготовлених сферичних наночастинок хітозану в якості систем

для доставки очних ліків. Наночастинки хітозан/сульфобутилетер- β -циклодекстрина в сполученні з еконазолнітратом показали ефективну протигрибкову дію та виявилися найбільш перспективними носіями для контрольованої доставки ліків до ока [63].

Дендримери - це новий клас полімерних наноматеріалів. Вони представляють собою макромолекули, що мають широко розгалужену 3D структуру, яка забезпечує високий ступінь функціональності поверхні та універсальність [66]. Дендритні молекули мають багато розгалужень (міцели), що дозволяє включення до них наночастинок та частинок металів. Існує велика кількість цих фрактальних конструкцій, розчинність яких залежить від модифікації поверхні. Відомо більш ніж 160 різноманітних полімерів, що мають дендритну структуру [34]. Високорозчинні нейтральні дендримери застосовуються як засоби візуалізації при проведенні МРТ, доставки радіоактивних ізотопів та ліків [67]. Дослідження показали, що сполуки дендримерів поліамідоаміну (PAMAM) з рибофлавіном здатні долати клітинну мембрану та поглинатися клітинами пухлин. Поєднання комплексу «дендример-рибофлавін» із метотрексатом значно пригнічує ріст клітин [76]. Для лікування новоутворень нанокомпліменти радіоактивних дендримерів можуть бути доставлені безпосередньо до пухлини, вивільнюючи розчин наночастинок у мікросудини [34]. Дендримери використовують в якості носіїв для генів, нуклеїнових кислот, біологічно-активних молекул та пептидів і білків, спрямованих на модуляцію клітинних функцій *in vitro* та *in vivo* [68].

Не відкидаючи роль інших наночастинок, слід відзначити, що бурхливий розвиток нанотехнології набули із відкриттям наноструктур вуглецю – фулеренів, нанотрубок та нанодіамантів [21].

Згідно рекомендації IUPAC (Міжнародна спілка теоретичної та прикладної хімії), **фулерени** визначають як замкнені сферичні багатогранники, цілком побудовані з трічі координованих атомів вуглецю, що мають 12 пентагональних та n гексагональних граней, де $n > 20$. В назві фулеренів враховується число атомів вуглецю в молекулі, при цьому найбільш стабільним є фулерени, що відповідають правилу ізольованих пентагонів. В такій молекулі кожен пентагон оточений п'ятьма гексагонами. Першим стабільним та найбільш дослідженим фулереном є C_{60} , другим – C_{70} , всі наступні фулерени мають хоча б один ізомер, що відповідає правилу ізольованих пентагонів [25]. Завдяки високій електронегативності C_{60} здатен приєднувати до себе радикали різної хімічної природи та утворювати широкий клас хімічних сполук на основі фулерену [32]. Молекули фулерену відповідають основним вимогам для створення лікарських засобів: малотоксичні, здатні долати мембрану клітини, не ушкоджуючи її, мають всередині порожнину, в яку можна помістити атоми металів (ендоедральні фулерени) або радіоактивні частинки та ін. Ендоедральні фулеренові комплекси можуть бути застосовані в якості рентген-контрастного засобу. На сьогодні проводяться доклінічні дослідження лікарських засобів на основі фулеренових наносфер модифікованих хімічними групами для зв'язування з визначеними біологічними мішенями.

Фулерени та їх похідні мають біологічну активність, проявляючи анти- або прооксидантні властивості в залежності від субстрату та умов оточуючого се-

редовища [20], і вважаються перспективними в якості потенційних носіїв ліків та радіоактивних міток [29, 37]. Під дією ультрафіолету молекула фулерену збуджується та стає здатною утворювати радикали або передавати свою енергію молекулярному кисню, переводячи його у синглетний стан. Всі ці активні форми речовини можуть атакувати біомолекули: ліпіди, білки, нуклеїнові кислоти, призводячи до окислення нуклеотидів та руйнування ДНК. Ці властивості фулеренів використовуються для фотодинамічної терапії, що є одним із засобів лікування раку [4]. Після введення фулеренів або похідних в кров, відбувається їх накопичення в пухлині. Спрямоване опромінення призводить до збудження молекул фотосенсибілізатора та генерації активних форм кисню, що викликає апоптоз ракових клітин та руйнування пухлини. Також є дані, що нітроксидні метанофулерени в комбінації з циклофосфамідом мають протипухлинну дію при лейкемії [49].

Вуглецеві нанотрубки (ВНТ) - мультифункціональні матеріали, які активно досліджуються у зв'язку з їх унікальними фізико-хімічними властивостями [84]. Вони існують у різноманітних формах та можуть бути хімічно модифіковані функціональними групами біомолекул. ВНТ мають унікальні механічні, електро- та теплопровідні властивості та широко використовуються у різних галузях. Здатність ВНТ долати біологічні мембрани та проникати через гематоенцефалічний бар'єр є підґрунтям для проведення досліджень з використання їх в якості носіїв для адресної доставки ліків. Одношарові ВНТ (ОШНТ) представляють собою безшовну одномірну циліндричну трубку діаметром 0,8-2 нм та довжиною до кількох мікрометрів, які складаються з молекул вуглецю, об'єднаних в гексагони [36]. Багатшарові вуглецеві нанотрубки (БШНТ) можна представити у вигляді концентричних шарів графену діаметром 2-100 нм. Довжина нанотрубок може коливатися від сотні нанометрів до десятка мікрон [38]. Завдяки здатності до підвищення клітинної адгезії, зумовленою великою шорсткою поверхнею і гнучкістю, ВНТ є перспективними для використання в галузі тканинної інженерії для регенерації тканин [83].

Групою вчених [64] розроблено методи, що є підґрунтям нової стратегії для функціоналізації нанотрубок. ОШНТ були функціоналізовані з ліпідами та природними амінокислотами в комплексі з мРНК. При введенні цього комплексу мишам відбувалося пригнічення ендогенного гену аполіпропротеїну В (АроВ) в печінці та плазмі крові, та зниження загального холестерину плазми. Ці результати свідчать, що нанотрубки можуть бути функціоналізовані для системної доставки мРНК та інших препаратів. Завдяки великій площі поверхні ВНТ можуть доставити більшу кількість терапевтичних агентів, в тому числі ДНК та РНК, до уражених органів та тканин. Крім того, завдяки унікальним оптичним та електричним властивостям, ВНТ здатні доставляти ДНК/мРНК не лише в клітини імунної системи, але й забезпечують контрольоване вивільнення ДНК/мРНК при генній терапії [42].

Зовнішня оболонка ВНТ може бути функціоналізована для спрямованої доставки ліків та візуалізації. Проте існує проблема отримання чистих ВНТ, вільних від металічних каталізаторів (залізо, нікель, кобальт, ітрій) або аморфного вуглецю [56].

Нанодіаманти (НД) складаються з флуоресцентних вуглецевих наночастинок. Спочатку вони були розроблені для обробки промислових об'єктів, але потім завдяки фотостабільності та відсутності флуоресцентного відсвічування стало можливим спостереження НД у живих клітинах. Вченими проведено ряд досліджень з кон'югації НД із білками (декстрин, бичачий сироватковий альбумін) та цукрами. У цій роботі була доказана стабільність та нетоксичність цих наночастинок та можливість використання їх для доставки малих доз препаратів до тканин. Модифіковані НД активно зв'язують різні лікарські препарати, здатні проникати до клітин-мішеней, таких як мікроорганізми, клітини імунної системи або ракові клітини, та передавати лікарський препарат безпосередньо у клітину. Завдяки високій сорбційній здатності нанодіаманти можуть використовуватися в медицині як ентеросорбенти для виведення небажаних та токсичних сполук [73].

Є дані про використання НД в якості носія для протипухлинного препарату доксорубіцина, який широко використовується для хіміотерапії. Дослідження проводили *in vitro* на клітинах людської колоректальної карциноми та макрофагах щурів. Доксорубіцин адсорбували на групах діамантів та транспортували до клітин карциноми. Досягнувши ракової клітини групи нанодіамантів розпадалися на окремі одиниці та доставляли препарат точно за призначенням. При цьому вивчення експресії генів, пов'язаних із запальним процесом та відповідальних за апоптоз не виявило ніякої токсичності, запалення або смерті клітини, що демонструвало відсутність негативної побічної дії НД [85].

В медичній практиці широко застосовують наночастинки чистих металів та оксидів. Важливою властивістю наночастинок металів при введенні в організм є їх пролонгована дія та низька токсичність у порівнянні із солями відповідних металів [6].

На теперешній час велика увага приділяється вивченню механізмів та перспективам застосування **наночастинок срібла**. Бактерицидні властивості срібла відомі давно. Вчені встановили, що наночастинки срібла мають бактерицидну дію, до того ж чим менше частинки, тим цей ефект більший. [69]. Антибактеріальна активність наносрібла визначається хемосорбованими іонами, які утворюються на поверхні частинок внаслідок великої чутливості срібла до кисню. Завдяки великій поверхні та високій реактивності, металічне наносрібло здатне виявляти унікальні фізичні, хімічні та біологічні властивості. Наночастинки срібла є перспективним антибактеріальним матеріалом, який застосовується у стоматології, гнійній хірургії, травматології, дерматології та для лікування гострих респіраторних захворювань [12]. Вивчення токсичності наносрібла в експерименті *in vivo* показало, що воно впливає на експресію гена казеїнкінази-1 ϵ та циркадіанного гена *Per2*. Це може порушувати метаболізм у клітинах шляхом впливу наночастинок срібла на експресію протеїнкіназ, які контролюють важливі метаболічні процеси в організмі [33].

Окрім наносрібла широкого застосування у медицині набули **наночастинки золота**. В основному препарати, що містять нанозолото використовуються для лікування синовітів при ревматоїдному артриті. Ведуться розробки по створенню протипухлинних

препаратів на основі наночастинок золота. За повідомленням De Jong W.H., Borm P.J., 2008 наночастинки золота здатні виявляти токсичність відносно ракових клітин після активації лазерним випромінюванням [45]. Нанозолото може використовуватися для фототермальної терапії та в галузі генної інженерії для доставки генів [15, 82].

Як речовини, що мають бактерицидні властивості знайшли своє застосування в медицині та біології наночастинки міді. Російськими вченими створено препарат для покриття поверхні рани на основі тканин та нетканних матеріалів, який містить наночастинки міді. [17]. Наявність наночастинок у такому покритті забезпечує більш високу активність металу, а спосіб нанесення цих наночастинок (магнетронне напылення) забезпечує стерильність. Антибактеріальні властивості міді також використовуються для антисептичної обробки тканин матеріалів медичного призначення та знезараження питної води [18, 19].

Основними властивостями, завдяки яким **наночастинки оксиду цинку** (ZnO) набули широкого поширення, є бактеріальна та фотокаталітична дія. Фотокаталітична активність частинок ZnO полягає в тому, що під дією світла вони здатні захоплювати електрони сусідніх молекул. Якщо наночастинки знаходяться у водному середовищі, то цей процес веде до утворення активних форм кисню, переважно гідроксил-радикалів [77, 78]. Це зумовлює антисептичні властивості та може бути використано для спрямованої модифікації поверхні наночастинок. Групою зарубіжних вчених показано, що наночастинки ZnO демонструють сильну селективну здатність вбивати ракові клітини шляхом активації Т-клітин та генерації активних форм кисню. Крім того ZnO здатен індукувати апоптоз та регулювати окислювально-відновлювальні реакції у клітинах [51].

Відомо, що цинк має потужну протекторну дію при алкогольній інтоксикації. Групою вчених встановлено, що при підшкірному введенні білим щурам **наночастинок цинку** в дозі 0,05-100 мг/кг стимулюються обмінні процеси, підсилюється ферментативне окислення продуктів ПОЛ, знижується летальність та зменшується коефіцієнт добровільного вживання етанолу при алкогольній інтоксикації [6]. Таким чином, було показано, що створення в організмі депо високодисперсного порошку цинку (наночастинки розміром 40-100 нм), що забезпечує поступове надходження мікроелементу в організм в дозах близьких до фізіологічних, може сприяти регуляції обмінних процесів та позбавленню від етанолової залежності [14].

Наночастинки оксиду заліза завдяки своїм магнітним властивостям та токсичності для деяких клітин ракових пухлин мозку можуть стати інструментом як для візуалізації, так і для лікування цих новоутворень. Групою зарубіжних вчених розроблено наночастинки оксиду заліза діаметром 10 нм, що вкриті полімером та біокон'юговані із антитілами проти молекул гліобластоми. Було показано, що ці наночастинки зв'язуються з клітинами гліобластоми людини та вбивають їх, не виявляючи при цьому токсичності по відношенню до здорових астроцитів [50]. Нанооксид заліза також використовують в якості магніторезонансних контрастних речовин (МРКР) при проведенні МРТ завдяки його парамагнітним та супрамагнітним властивостям. МРТ у поєднанні із залізовмісними МРКР

забезпечують отримання цінної діагностичної інформації при злоякісних пухлинах та метастазах у печінці, кістковому мозку, а також при наявності гемангіом, кіст, вузлових гіперплазій. Наночастинки заліза ультрамалого розміру (20 нм) використовуються для МР-ангіографії у людини. Стала можливою візуалізація аорти, нижньої порожнистої та воротної вен, коронарної, центральної, сегментарних та субсегментарних артерій. Наночастинки супрамагнітного оксиду заліза допомагають виявляти ішемічні ураження головного мозку на ранніх стадіях, ділянки ішемії міокарду, оцінювати функцію нирок та їх гемодинаміку. [32]

Керамічні наночастинки представляють собою неорганічні пористі матриці, що мають кремнієве ядро та зовнішню оболонку, сформовану атомами металу, наприклад титану чи алюмінію. Вони використовуються для створення лікарських засобів і фармацевтичних транспортних систем [10]. Використання металів або вуглецю дозволяє створювати переносники лікарських речовин, які мають унікальні властивості – активність та звільнення терапевтичного агента може бути модульована термічним впливом (інфрачервоним випромінюванням), а також зміною магнітного поля [10]. Групою вчених створено систему з наноканул, які мають кальцієве ядро, вкриті полімерами та внутрішню порожнину, що містить інсулін. Така наносистема в експерименті *in vivo* виявилася більш ефективною ніж звичайне підшкірне введення інсуліну [41]. Перспективними є дослідження по використанню керамічних наночастинок для створення ортопедичних та стоматологічних біоматеріалів [59].

Проте, існують дані, що керамічні наночастинки здатні акумулюватися в організмі, що може призводити до небажаних наслідків [29].

Зменшення сфероїдальних частинок до нанометрових розмірів призводить до появи так званих «квантових розмірних ефектів». Це призводить до утворення «квантових точок», «квантових кристалітів» та інших об'єктів із нульовою розмірністю [8]. **Квантові точки (КТ)** представляють собою напівпровідникові нанокристали, які характеризуються фотостабільністю, постійною довжиною оптичної хвилі та високою здатністю до поглинання світла. Отримують їх з вуглецю, металів (Cu, Au, Ag, Ni, Pb) і бінарних сплавів, з атомів елементарних (Si, Ge) та бінарних напівпровідникових сполук (GaAs, GaN, WS₂, MoS₂, Ag₂S), оксидів (TiO₂, ZnO, SiO₂, SnO₂, MnO₂, V₂O₃), нітрідів бару, алюмінію, силіцію, германію, електропровідних полімерів, нуклеотидів [29]. Унікальні фізичні властивості КТ надають можливість використання їх в якості флуоресцентних міток для біомолекул. Основним застосуванням цих наночастинок є діагностика пухлин, візуалізація клітинних органел та виявлення деяких білків. Завдяки високій фотостабільності потенційною сферою використання КТ є ангіографія [58]. Типові КТ мають розмір 2-8 нм і, як правило, складаються із напівпровідникового ядра та оболонки [81]. Вони можуть бути кон'юговані з антитілами, олигонуклеотидами або вкриті стрептавідином. Все це дозволяє спрямовувати КТ до цілі аналіта або використовувати їх як флуоресцентні мітки. Вченими були розроблені кон'югати КТ з різними пептидами для виявлення клітин карциноми молочної та раку передміхурової залози [62].

Наноканули (колодоїсоми) – молекулярні контейнери сферичної форми, що складаються із полімерної, ліпідної або будь якої іншої оболонки та мають достатньо велику внутрішню порожнину для розміщення у ній молекул відповідного розміру або форми [72]. Наноканули застосовують для контрольованого введення інкапсульованих біологічно активних речовин: лікарських препаратів (в тому числі нерозчинних в воді або нестабільних), пептидів та білків (що мають функції гормонів та цитокінів), а також генетичних конструкцій, що несуть гени ферментів, гормонів, цитокінів [5, 75]. Наноканули мають бути хімічно стабільні, біоактивні, біосумісні з організмом, захищати кансульовану речовину від небажаної дії, наприклад передчасного розчинення. Модифікація оболонки наноканул специфічними антигенами, рецепторами або лігандами спрямована на здатність реагувати на зміни навколишнього середовища (наприклад pH), що дає можливість створення молекулярних контейнерів для доставки та контрольованого вивільнення ліків [60, 61]. Застосування наноканул з великою кількістю пор на поверхні в якості переносників проти-пухлинних препаратів в орган, де розвивається злоякісна пухлина, дозволяє значно зменшити побічні ефекти при фармакотерапії злоякісних новоутворень [29].

Наноемульсії представляють собою рівномірно розподілені нанокраплинки однієї рідини в іншій, що не змішуються між собою [47]. Наноемульсії можна отримати двома способами: конденсаційним – формування краплинок потрібного розміру з центрів каплеутворення, та диспергаційним – дробленням порівняно великих краплинок до нанорозмірних. Наноемульсії створюють з метою покращення ефективності та безпеки застосування різних лікарських засобів. Дослідницькими групами із Національного Інституту Раку (National Cancer Institute, США) та Північно-Західного Університету (Northeastern University, США) під керівництвом професора Мансура Аміджі (Mansoor Amiji) досліджено терапевтичний ефект наноемульсії, яка складається із речовин рослинного походження - паклітакселу і куркуміну та інгібує ракові процеси в клітинах. В експериментах *in vitro* на культурах ракових клітин наноемульсія проявляла супресуючу дію та призводила до апоптозу ракових клітин [53].

Швидкий розвиток нанотехнологічної отрасли привів до значного збільшення кількості різноманітних наноматеріалів, що відрізняються між собою як за хімічним складом, так і за формою, розміром, модифікацією поверхні. Отже завданнями наномедицини на сьогодні є:

1. Створення окремих наночастинок та наносистем (неорганічні та органічні сполуки, біологічно сумісні полімерні структури) для транспортування та векторної доставки лікарських речовин.
2. Створення нового класу флуоресцентних міток для біомолекул з метою більш точної візуалізації та діагностики різних захворювань.
3. Розробка сучасних методів впливу на уражені органи без негативної дії на інші органи і системи організму, що значно підвищує якість лікування та діагностики.

4. Розробка нанобіотехнологій для створення біологічно сумісних імплантатів та трансплантатів (заміщення уражених тканин, кісток, сухожиль).

5. Досліджень токсикологічного впливу наноматеріалів на організм людини, встановлення усіх аспектів їх взаємодії із зовнішнім середовищем.

Наведені дані свідчать про широке впровадження результатів досліджень з нанонауки в галузі медицини та фармакології. Розробки вітчизняних та зарубіжних вчених показують, що наноматеріали, навіть у невисоких дозах, здатні проявляти біологічну активність та впливати на життєдіяльність клітин.

В останні роки спостерігається чітка тенденція до збільшення публікацій наукових робіт з нанотехнологій. Проте отримані результати вказують на недостатнє вивчення функцій, властивостей та впливу наноматеріалів на організм при імунopatологічних станах. Це уповільнює розробку та впровадження нових лікарських препаратів спрямованої дії в практичній медицині.

Література

1. Артамонова Н.О., Масіч О.В., Павліченко Ю.В. Нанотехнології в медицині та онкології // Український радіологічний журнал. – 2010. – №18. – С. 102-111.
2. Балабанов В.И. Нанотехнологии. Наука будущего. – М.: Эксмо, 2009. – 220 с.
3. Барсуков Л.И. Липосомы // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – №10. – С. 2-9.
4. Боздаганян М.Е. Фуллерены и перспективы их применения в биологии и медицине [Электронный ресурс] / М.Е. Боздаганян // Российский электронный журнал. – 2009. – Режим доступа к журн. http://www.nanorfu.ru/events.aspx?cat_id=223&d_no=1514.
5. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология: Принципы и применение. – М.: Мир, 2002. – 589 с.
6. Глушенко Н.Н., Скальный А.В. Токсичность наночастиц цинка и его биологические свойства // Актуальные проблемы трансплантационной медицины. – 2010. – №3(21). – С.118-120.
7. Головин Ю.И. Введение в нанотехнику. – М.: Машиностроение, 2007 – 496 с.
8. Губин С.П., Кокшаров Ю.А, Хомутов Г.Б. и др. Магнитные наночастицы: методы получения, строение и свойства // Успехи химии. – 2005. – №74(6). – С. 539-574.
9. Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. 2-е изд., испр. – М.: Физматлит, 2007. – 416 с.
10. Дмитриева Е.Г. Наночастицы в медицине и фармацевтике // Сборник научных трудов "Фундаментальные науки и практика" с материалами Третьей Международной Телеконференции "Проблемы и перспективы современной медицины, биологии и экологии" - Том 1. - № 4. - Томск – 2010.
11. Дудниченко А. С., Краснопольский Ю. М., Швеи В. И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. – Х.: Каравелла. – 2001. – 143 с.
12. Коненков В.И., Бурмистров В.А., Рачковская Л.Н. и др. // Rusnanitech. Международный форум по нанотехнологиям. 3-5.12.08. Стенд. докл. 10. Нанотехнол. в мед.
13. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме. В кн.: И.К. Походня, В.З. Туркевич, В.М. Ажажа (ред.). Актуальные проблемы современного материаловедения. К.: Академперіодика, 2008. – Т.1. – С. 227-247.
14. Некрасов В.И., Скальный А.В. Элементарный статус лиц вредных и опасных профессий. – Оренбург: РИК ОГУ, 2006. – 230 с.
15. Пасечников Н.В., Мальцев Э.В., Мороз О.А. Нанотехнологии, наномедицина, наноофтальмология (сообщение 2) // Офтальмологический журнал. – 2009. – № 6. – С. 83-89.
16. Пат. 2216315 Франция, ; № FR 91/01203. Спроб получения липосом / Грегориадис Г., Зади Б., Джайасекера П.Н.; заявитель и патентообладатель Грегориадис Грегори - №112 16.06.1999 ; заявл. 11.06.1998; опубл. 17.12.1998; приор. 11.06.1998 (Франция).
17. Пат. 2314834 Российская Федерация, МПК А61L15/18, А61L15/44, А61P17/02, А61F13/00 Раневое покрытие / Добыш С.В., Волков А.А.; заявитель и патентообладатель Добыш С.В., Волков А.А. – № 2006124606/15; заявл. 10.07.06 ; опубл. 20.01.08.
18. Пат. 2422377 Российская Федерация, МПК C02F1/50, A01N25/00, B22F9/19 Биоцидный концентрат / Голубев В.Н. Коленкор И.А., Слепцов В.В., Тягинский А.Ю., Церулев М.В., Шмидт В.И.; заявитель и патентообладатель Слепцов В.В. – № 2009126984/07; заявл. 15.07.09 ; опубл. 20.01.11.
19. Пат. 2431656 Российская Федерация, МПК C11D9/18, C11D9/22, C11D9/50 Мыло туалетное с антимикробными свойствами / Беклемышев В.И., Махони И.И., Мауджери У.О.Д., Абрамян А.А., Солодовников В.А., Филиппов К.В., Афанасьев М.М.; заявитель и патентообладатель ЗАО «Институт прикладной нанотехнологии», Фонд Сальваторе Мауджери Клиника Труда и Реабилитации, СИБ Лэборетрис Лимитед. – № 2010115401/04; заявл. 20.04.10 ; опубл. 20.10.11
20. Пиотровский Л.Б. Фуллерены в дизайне лекарственных веществ // Российские нанотехнологии. – 2007. – Т. 2, № 7-8. – С. 6-18.
21. Пиотровский Л.Б., Еропкин М.Ю., Еропкина Е.М. и др. Механизмы биологического действия фуллеренов – зависимость от агрегатного состояния // Психофармакол. биол. наркол. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 1548-1554.
22. Пул Ч.П., Оуэнс Ф.Дж Нанотехнологии. 2-е доп. – М.: Техносфера, 2006 – 256 с.
23. Розенфельд Л.Г., Москаленко В.Ф., Чекман И.С. и др. Нанотехнологии, наномедицина: перспективы научных исследований та впровадження їх результатів у медичну практику // Український медичний часопис. – 2008. – 5(67) – С. 63-68.
24. Фейнман Р.Ф. Внизу полным-полно места: приглашение в новый мир физики. // Рос. хим. журн. – 2002. – №46(5). – С. 4-9.
25. Химия фуллеренов [Электрон. ресурс] / Л.Н. Сидоров, Ю.А. Макеев // Соросовский Образовательный журнал – 2000. – Режим доступа до журн. <http://www.pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/993.html>
26. Чекман И.С. Нанонаука: історичний аспект, перспективи досліджень // Укр. мед. часопис. – 2009. – №3(71). – С. 19-21.
27. Чекман И.С. Наночастишки: властивості та перспективи застосування / Укр. біохім. журн. – 2009. – Т.1. - № 1. – С.122-129.
28. Чекман И.С. Фармакологічні та фармацевтичні основи нанопрепаратів // Лікарська справа. – 2010. – №.1-2. – С. 3-9.
29. Чекман И.С., Горчакова Н.О., Озейчук О.Ю. Наноматеріали і наночастишки: класифікація // Науковий вісник національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – 2009. – № 2. – С. 188-201.
30. Чекман И.С., Горчакова Н.О., Охотнікова О.М., Яковлева Н.Ю. Нанотехнології в педіатричній практиці: стан, перспективи досліджень // Укр. мед. часопис. – 2010. – №6(80). – С.47-50.
31. Чекман И.С., Прискока О.А., Нанотехнології у розробці систем доставки лікарських засобів // Український медичний часопис. – 2010. – №1(75) – С. 14-18 .
32. Шимановский Н.Л. Нанотехнологии в современной фармакологии // Клиническая фармакология. – 2009. – № 1. – С. 131-135.
33. Яворовський О.П., Мінченко О.Г., Мінченко Д.О. и др. Експресія казеїнкінлази-1ε та Per2 у печінці, легенях, нирках, сім'яниках та міокарді при дії на організм шурів наночастинок срібла // Журн. АМН «України» – 2010. – т. 16, № 1. – С. 160-167.
34. Balogh L., Bielinska A., Eichman J. D. et al. Dendrimer nanocomposites in medicine // Chimica Oggi. – 2002. – Vol. 20. – P. 35-40.
35. Bawarski W.E., Parm D., Chidlovsky E. et al. Emerging nanopharmaceuticals // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine. – 2008. – Vol. 4. – P. 273-282.
36. Borrelli I. Nanotubes and occupational medicine // G Ital Med Lav Ergon. – 2007. – Vol. 29. – P. 851-852.

37. Bosi S., Da Ros T., Spalluto G. et al. Fullerene derivatives: an attractive tool for biological applications // *Eur. J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 286. – P. 344-353.
38. Carbon Nanotubes in Regenerative Medicine [Електронний ресурс] / Paratala B.S., Sithareman B. // *Carbon Nanotubes for Biomedical Applications, Carbon Nanostructures.* – 2011. – P. 27-40. — Режим доступу до журн.: DOI: 10.1007/978-3-642-14802-6_2, springer.com/cda/content/document/cda_...?SGWID...
39. Caruthers S.D., Wickline S.A., Lanza G.M. Nanotechnological applications in medicine. // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2007. – Vol. 18(1). – P. 26-30.
40. Chan T.L., Tiago M.L., Kaxiras E. et al. Size limits on doping phosphorus into silicon nanocrystals // *Nano Lett.* – 2008. – Vol. 8(2). – P. 596-600.
41. Cherian A.K., Rana A.C., Jain S.K. Self-assembled carbohydrate-stabilized ceramic nanoparticles for the perenteral delivery of insulin // *Drug. Dev. Ind. Pharm.* – 2000. – Vol. 26. – P. 459-463.
42. Cheunga W., Pontoriero F., Taratula O. et al. DNA and carbon nanotubes as medicine // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2010. – Vol. 62. – P. 633-649.
43. Chun Li., Wallace S. Polymer-drug conjugates: Recent development in clinical oncology // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2008. – Vol. 60. – P. 886-898.
44. Danov K.D., Kralchevsky P.A., Boneva M.P. Electrodeposition of solid particles at a fluid interface // *Langmuir.* – 2004. – Vol. 20(15) – P. 6139-6151.
45. De Jong W.H., Borm P.J. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards // *Intern. J. Nanomedicine.* – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 133-149.
46. Diegoli S., Manciu A.L., Begum S. et al. Interaction between manufactured gold nanoparticles and naturally occurring organic macromolecules // *Sci. Total Environ.* – 2008. – Vol. 402 (1). – P. 51-61.
47. Eijkel J., van den Berg A. Nanofluidics: what is it and what can we expect from it? // *Microfluid. Nanofluid.* – 2005. – Vol. 1. – P. 249-267.
48. Elder J.B., Liu C.Y., Apuzzo M.L. Neurosurgery in the realm of 10⁻⁹, Part 2: applications of nanotechnology to neurosurgery – present and future // *Neurosurgery.* – 2008. – Vol. 62 (2). – P. 269-284.
49. Gubskaya V.P., Bereshnay L.Sh., Gubaidillina A.T. et al. Synthesis, structure and biological activity of nitroxide malonate methanofullerenes // *Org. Biomol. Chem.* – 2007. – Vol. 5. – P. 976-981.
50. Hadjiapanayis C.G., Machaidze R., Kaluzova M., et al. EGFRVIII Antibody-Conjugated Iron Oxide Nanoparticles for Magnetic Resonance Imaging-Guided Convection-Enhanced Delivery and Targeted Therapy of Glioblastoma // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70. – P. 6303-6312.
51. Hanley C., Layne J., Punnoose A. et al. Preferential killing of cancer cells and activated human T cells using ZnO nanoparticles // *Nanotechnology.* – 2008 – Vol. 19. – P. 1396-1405.
52. Harris R., Lecumberria E., Mateos-Aparicio I. et al. Chitosan nanoparticles and microspheres for the encapsulation of natural antioxidants extracted from *Ilex paraguariensis* // *Corbogydrat Polymers.* – 2011. – Vol. 84. – P. 803-806.
53. <http://www.nanonewsnet.ru/news/2009/ustoichivye-k-khimioterapii-opukholi-poddayutsya-deistviyu-nanochastits> NanoWeek » 28.04-4.05.2009. №65 » Устойчивые к химиотерапии опухоли поддаются действию наночастиц.
54. Huha M.S., Lee S.Y., Park S. et al. Tumor-homing glycol chitosan/polyethylenimine nanoparticles for the systemic delivery of siRNA in tumor-bearing mice // *J. Controlled Release.* – 2010. – Vol. 144. – P. 134-143.
55. Jain K.K. Nanotechnology in clinical laboratory diagnostics // *Clin. Chim. Acta.* – 2005. – V. 358. – P. 37-54.
56. Kaiser J., Wick P., Manser P., Spohn P. et al. Single walled carbon nanotubes (SWCNT) affect cell physiology and cell architecture // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2008. – Vol. 19(4). – P. 1523-1527.
57. Kralchevsky P.A., Nagayama K. Capillary interactions between particles bound to interfaces, liquid films and biomembranes // *Adv. Colloid Interfaces Sci.* – 2000. – Vol. 85(2-3). – P. 145-192.
58. Larson D.R., Zipfel W.R., Williams R.M. et al. Water-soluble quantum dots for multiphoton fluorescence imaging in vivo // *Science.* – 2003. – Vol. 300. – P. 1434-1436.
59. Liu H., Webster T.J. Mechanical properties of dispersed ceramic nanoparticles in polymer composites for orthopedic applications // *Int J Nanomedicine.* – 2010. – Vol. 15(5). – P. 299-313.
60. Liu X., Liu Y., Li G. R. et al. One-Pot 18 Component Synthesis of an Octahedral Nanocontainer Molecule // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2006. – Vol. 45. – P. 901-904.
61. Liu X., Warmuth R. Solvent Effects in Thermodynamically Controlled Multi-Component Nanocapsule Syntheses // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – Vol. 128. – P. 14120 – 14127.
62. Machalet X., Pinaud F.F., Bentolila L.A. et al. Quantum dots for live cells, *in vivo* imaging, and diagnostics // *Science.* – 2005. – Vol. 307. – P. 538-544.
63. Mahmouda A.A., El-Fekya G.S., Rabab K., Chitisan/sulfobutylether- β -cyclodextrin nanoparticles as a potential approach for ocular drug delivery // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2011. – Vol. 413. – P. 229-236.
64. Mc Caroll J., Baigude H., Yang C.S. et al. Nanotubes functionalized with lipids and natural amino dendrimers: a new strategy to create nanomaterials for delivering systemic RNAi // *Bioconjug. Chem.* – 2010. – Vol. 21(1). – P. 56-63.
65. Medina M.H., Correia J.A., Barata C. Micro-evolution due to pollution: Possible consequences for ecosystem responses to toxic stress // *Chemosphere.* – 2007. – Vol. 67. – P. 2105-2114.
66. Nanjwadea B.K., Bechraa H.M. et al. Dendrimers: Emerging polymers for drug-delivery systems // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* – 2011. – Vol. 83. – P. 360-366.
67. Newkome G.R., Shreiner C.D. Poly(amidoamine), polypropyleneimine, and related dendrimers and dendrons possessing different 1 \rightarrow 2 branching motifs: An overview of the divergent procedures // *J. Polymer.* – 2008. – Vol. 49. – P. 167-173.
68. Oliveria J.M., Salgado A.J., Soucas N. et al. Dendrimers and derivatives as a potential therapeutic tool in regenerative medicine strategies // *Progress in Polymer Science.* – 2010. – Vol. 35. – P. 1163-1194.
69. Panáček A., Kvítek L., Prucek R. et al. Silver Colloid Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and Their Antibacterial Activity // *J. Phys. Chem. B.* – 2006. – Vol. 110, № 33. – P. 16248-16253.
70. Pereira R.S. Atomic force microscopy as a novel pharmacological tool // *Biochem Pharmacol.* – 2001. – № 62(8) – P. 975-983.
71. Pisanic T.R.^{2nd}, Blacwell J.D., Shubayev V.I. et al. Nanotoxicity of iron oxide nanoparticle internalization in growing neurons // *Biomaterials.* – 2007. – Vol. 28(16). – P. 12445-12449.
72. Rue N.M., Sun J., Warmuth R. Polyimine Container Molecules and Nanocapsules. // *Isr. J. Chem.* – 2011. – Vol. 51. – P. 743-768.
73. Safronova V.G., Polyashova T.I., Kulakova I.I. et al. Reaction of immune cells on nanodiamond particles // *Materials of 3rd International Symposium "Detonation Nanodiamonds: Technology, Properties and Applications", Saint-Petersburg, Russia, (2008) – C. 121-126.*
74. Sahu S.K., Maiti T.K., Ghosh S.K. et al. Hydrophobically modified carboxymethyl chitosan nanoparticles targeted delivery of paclitaxel // *J Drug Target.* – 2011. – Vol. 19(2). – P. 104-113.
75. Schwarz J. A., Contescu C., Putyera K. Dekker encyclopedia of nanoscience and nanotechnology. – CRC Press, 2004. – 2739 p.
76. Thomas T.P., Choi S.K., Li M.H. et al. Design of riboflavin-presenting PAMAM dendrimers as a new nanopatform for cancer-targeted delivery // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2010. – Vol. 20(17). – P. 5191-5194.
77. Thurn K.T., Brown E.M.B., Wu A. et al. Nanoparticles for Applications in Cellular Imaging // *Nanoscale Res. Lett.* – 2007. – Vol. 2. – P. 430-441;
78. Ulah R., Dutta J. Photocatalytic activities of ZnO nanoparticles synthesized by wet chemical techniques // *International Conference on Emerging Technologies.* – 2006. – V. 16. – P. 353-357.

79. Veronese F.M., Pasuta G. Drug-Polymer Conjugates // Comprehensive Medicinal Chemistry. – 2010. – V. 5. – P. 1043-1068.
80. Wang Z., Tan B., Hussain I. et al. Design of polymeric stabilizers for size-controlled synthesis of monodisperse gold nanoparticles in water // Langmuir. – 2007. – Vol. 23(2). – P. 644-649.
81. West J.L., Halas N.J. Engineered nanomaterials for biophotonics applications: improving sensing, imaging, and therapeutics // Annu Rev Biomed Eng. 2003. – Vol. 5. – P. 285-292.
82. Yang D.P., Cui D.X. Advances and prospects of gold nanorods // Chem. Asian J. – 2008. – Vol. 3(12). – P. 2010-2022.
83. Yildirim E.D., Yin X., Nair K. et al. Fabrication, characterization, and biocompatibility of single-walled carbon nanotube-reinforced alginate composite scaffolds manufactured using freeform fabrication technique // J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater. – 2008. – Vol. 87(2). – P. 406-414.
84. Zang L., Webster T. Nanotechnology and nanomaterials: promises for improved tissue regeneration // Nano Today. – 2009. – Vol. 4(1). – P. 66-80.
85. Zang X.Q., Chow E.K., Chen M. et al. Nanodiamond Therapeutic Delivery Agents Mediate Enhanced Chemoresistant Tumor Treatment // Sci. Transl. Med. – 2011. – Vol. 3. – P. 73.
86. Zavalice F., Zhao T., Zheng H. et al. electrically assisted magnetic recording in multiferroic nanostructures. // Nano Lett. – 2007. – Vol. 7(6). – P. 1586-1590.

Summary

NANOPARTICLES AND PROSPECTS FOR THEIR APPLICATION IN BIOLOGY AND MEDICINE

Mikityuk M.V.

Key words: nanotechnology, nanoparticles and nanosystems, nanomaterials, nanomedicine

Nanotechnology is a set of scientific knowledge, methods and facilities of controlled regulated synthesis from separate atoms and molecules of different substances, materials and items with linear dimension of structure elements up to 100 nm. Based on the accelerated development of nanoscience, as well as on the increase of number and diversity of created nanomaterials, the relevant task of nanomedicine is to examine the possibility of application the nanotechnology developments in medical practice for prevention, diagnostics and treatment of diseases. The review article describes the historical aspect on discovery and classification of nanoparticles, summarizes the data of research literature and provides the author's own research on the application of nanotechnology in medicine and biology. The antiviral, antitumoral, cardiotropic, antioxidant and photodynamic properties of the new nanostructures have been considered. The prospects for the application of nanoparticles in diagnostics, drug delivery and creation of the biocompatible structures have been observed.

Research Institute for Genetic and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics

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

Матеріал надійшов до редакції 22.11.2011

© Никифорова О.А., Ляшенко В.П.

УДК 612.08:612.397

ВПЛИВ АЛІМЕНТАРНОГО СТРЕСОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН АОРТИ ЩУРІВ

Никифорова О.А., Ляшенко В.П.

Дніпропетровський національний університет залізничного транспорту ім. В.Лазаряна,

м. Дніпропетровськ

Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара, м. Дніпропетровськ

Функционирование организма невозможно без постоянства внутренней среды и согласованной работы всех систем организма. Особое значение в этом контексте приобретает координация действий гормональной и нервной систем в условиях действия неблагоприятных факторов. Зачастую, при значительном действии последних более уязвимой к повреждению является сердечно-сосудистая система. Как известно, основным маркером влияния нагрузок различного генеза являются сосуды. Исследовали сократительную активность изолированных препаратов аорты в остром эксперименте через 3, 15, 21 недель. Были исследованы реакции на такие вазоактивные вещества, как адреналин и ацетилхолин. Описаны возможные механизмы изменения сократительной активности изолированных препаратов аорты в условиях стрессовой NaCl-нагрузки. Колебания тонуса могли быть следствием нестабильной электролитной ситуации и связанными с ней изменениями мембранного потенциала, сложившимися в условиях стресса. Показано, что при этих условиях реакции на вазоактивные вещества зависят от степени активации β -адренергической системы.

Ключевые слова: сократительная активность, гладкомышечный комплекс, аорта, хлорид натрия, стресс.

Зв'язки організму з зовнішнім середовищем багаточисельні та багатогранні, оскільки саме організм, постійно підлягає впливам різноманітних по силі та якості подразників. Деякі з них незначні за інтенсивністю можуть викликати локальні реакції організму, переважно загального характеру [4, 6]. Значна по силі та довготривалості дія агента, що пошкоджує, породжує ряд загальних реакцій організму, котрі не залежать від якісних особливостей подразників. На сьогоднішній день вчені схильні приєднувати до додаткових факторів ризику виникнення патологічних процесів в організмі продукти харчування, в склад яких входять холестерин, барвники, консерванти, харчова сіль тощо [6, 7]. Розвиток цивілізації і науково-технічні досягнення сприяють посиленому залучанню цих речовин до виробів харчової промисловості. Виробники ж не завжди вказують на етикетках продуктів складові елементи в повному обсязі. Натрій присутній в різноманітних харчових добавках у вигляді глютамата натрію (ароматизаторів), нітрату натрію (консерванту), аскорбату натрію (антиоксиданту), а також в деяких лікарських засобах [9]. Тому в багатьох випадках не можливо передбачити кількість мікро- й макроелементів, шкідливих і корисних речовин, що споживає людина. Це одна з цілої низки причин зростання кількості захворювань, в тому числі і серцево – судинної системи. Як відомо, основним маркером впливу навантажень різного генезу є судини: саме вони першими зазнають структурно-функціональних змін, оскільки єдиним фактором, що здійснює реакції судинної системи – гладко-м'язовий шар стінки [1].

Тому метою нашого дослідження було вивчення особливостей скорочувальних реакцій черевної аорти за умов неспецифічного навантаження NaCl.

Матеріали і методи дослідження

Досліди було проведено на лабораторних щурах-самцях віком (на початок експерименту) 2 місяці. Всі тварини були поділені на 2 групи. До першої групи увійшли контрольні тварини (n=58), до другої (n=76) – тварини, що підлягали аліментарному стресовому навантаженню шляхом додавання до їжі NaCl з розрахунку 2 г/кг [2].

На 3, 15 і 21 тижнях тварин декапітували. Дослідження проводили на черевній аорті. Скоротливу активність ізольованих препаратів аорти реєстрували стандартним методом [5] за допомогою електрофізіологічного устаткування конструкторського бюро Інституту фізіологій ім. О. О. Богомольця. Вазоактивні речовини перфузували на проточній системі з постійною швидкістю 2 – 3 мл/хв у концентраціях: адреналін (A) – $2,5 \cdot 10^{-5}$ моль/л, ацетилхолін (AX) – $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

Результати обробляли статистично методом парних порівнянь і оцінювали їх як вірогідні при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Ми досліджували скоротливу активність ізольованих препаратів аорти в гострому експерименті через 3, 15, 21 тиждень. Були досліджені реакції на такі вазоактивні речовини, як адреналін (A) і ацетилхолін (AX). Тобто ендотелійнезалежні і ендотелійзалежні реакції. Ми відмовились від застосування норадреналіну (НА), оскільки судини по різному реагують на екзогенний норадреналін, що додають у перфузійний розчин і ендогенний норадреналін, який вивільнюється з нервових закінчень [12]. Вивільнення медіатора призводить до вазоконстрикції. Різниця впливу на ГМК судин екзогенного і ендогенного норадреналіну, можливо, пояснюється існуванням різних популяцій α -адренорецепторів [12, 13]. Оскільки ми використовували денервовані препарати судин, то для подраз-

нення ендотеліальних рецепторів нам би довелося використовувати значно більшу концентрацію АХ, ніж для активації рецепторів ГМК, що фізіологічно не обґрунтовано.

Дослідження показали, що через 3 тижні у тварин контрольної групи препарати аорти розслаблювалися під дією АХ ($1 \cdot 10^{-4}$ ммоль/л) на $10,2 \pm 2,1$ мН від рівня вихідної напруги ($10,05 \pm 0,01$). Адреналін ($2,5 \cdot 10^{-5}$ ммоль/л) викликав скорочення черевної аорти на $7,26 \pm 0,45$ мН.

При подальшому дослідженні через 15 тижнів відбулося незначне зниження реакції на АХ до $9,92 \pm 1,1$ мН, адреналін викликав скорочення на $7,82 \pm 0,8$ мН. Через 21 тиждень препарати аорти розслаблялися під дією АХ на $9,10 \pm 0,9$ мН від рівня вихідної напруги (табл.1). Адреналін викликав скорочення аорти на $8,96 \pm 0,45$ мН.

Таблиця 1
Відповіді ізольованих препаратів аорти (мН) шурів
контрольної групи на дію вазоактивних речовин ($M \pm m$,
 $N=58$)

Препарати	15 тиждень експерименту	21 тиждень експерименту
Ацетилхолін	$9,92 \pm 1,11$	$9,10 \pm 0,9$
Адреналін	$7,82 \pm 0,8^*$	$8,96 \pm 0,48^*$

Примітка. * – вірогідність змін показника у порівнянні з відповідним контролем при значимості $P < 0,05$.

Таким чином, у тварин контрольної групи протягом експерименту відбулося незначне зниження реакцій на АХ та посилення скорочень при дії адреналіну. Такі зміни вазоактивних реакцій можливо пов'язані з фізіологічними змінами ендотелію та його функції, зменшенням синтезу NO. За даними [1, 11] вказані процеси можуть бути обумовленими порушенням самого механізму розслаблення ГМК, який реалізується через ЦГМФ і систему регуляції Ca^{2+} , що обумовлено фізіологічним перебігом процесів в організмі тварин [10].

У тварин, які підлягали впливу аліментарного стресу, ізольовані препарати черевної аорти вже на 3 тижні мали суттєві відмінності порівняно з контролем: при додаванні АХ в перфузат достовірні реакції були відсутні, а під впливом А – відбувалися скорочення аорти на $6,6 \pm 0,5$ мН.

За умов дії несприятливих факторів на ранніх етапах моделювання відбувається посилена стимуляція нейроендокринних систем в бік компенсаторно-приспосувальних відповідей. Вони спрямовані на підтримання серцево-судинного гомеостазу: активується симпатико-адреналова система, завдяки роботі якої відбувається зсув виробки вазоактивних речовин в бік вазоконстрикторних. В результаті цих процесів відбувається посилення транспорту O_2 до міокарду, скелетних м'язів та органів, що беруть участь в захисних функціях організму. Поряд з цим підвищується сенсibiliзація α -адренорецепторів, мабуть тому АХ не в змозі визвати гіперполяризацію мембранного потенціалу клітин. Таким чином, отримані нами реакції ГМК можуть бути обумовлені адаптаційними процесами в організмі тварин [7, 8].

При проведенні експерименту на 15 тижні були отримані наступні показники. У відповідь на додавання АХ препарати аорти розслаблювалися на $6,0 \pm 1,0$ мН. Адреналін викликав скорочення на $4,2 \pm 0,5$ мН.

На цьому етапі дослідження, на нашу думку, повинна активізуватися гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система, що ініціює перебудови метаболізму й фізіологічних функцій, які різко підвищують стійкість організму до дії несприятливих умов за рахунок мобілізації енергетичних ресурсів. Але поряд з цим, зсуви гормонального фону та гіперактивація САС може призвести до виснаження запасів норадреналіну в нервових закінченнях, руйнуванню ендотеліального шару судин. Як відомо, саме він відповідає за секрецію вазоактивних речовин. В нормі, клітини ендотелію при реакції на АХ реагують посиленням синтезу речовин, які спричиняють послаблення ГМК судинної стінки: в першу чергу NO та дериватів. Крім того, в просвіті судини цей комплекс активує ряд важливих системних ефектів, які спрямовані на захист судинної стінки і попередження тромбоцитотворення. За умов дії нетривалого стресу та інших несприятливих агентів клітини ендотелію, навпаки, викликають вазоконстрикцію, як за рахунок продукції ЕФР-NO, так і в результаті посиленого синтезу ендотеліальних факторів констрикції. При підвищенні активності симпатико-адреналової системи (САС) відбувається збільшення максимального числа місць зв'язування та зниження чутливості блокаторів β -адренорецепторів. При цьому знижується антиліполітична дія інсуліну, підвищується активність протеїнази В, підвищується сенсibiliзація α -адренорецепторів до дії катехоламінів [11]. Ймовірно, саме ці процеси лежать в основі отриманих нами реакцій на вазоактивні речовини.

При тривалій дії несприятливого фактору відбувається виснаження та спотворення компенсаторної (ділатуючої) здатності ендотелію і переважною відповіддю ендотеліальних клітин на звичайний стимул виходить вазоконстрикція та проліферація. З іншого боку, існує адаптаційний механізм, завдяки роботі якого специфічна чутливість β -рецепторів значно знижується. Ця реакція спрямована на захист судинної стінки [7, 9].

Поряд з тим, за цих умов, в організмі тварини вже немає достатньо енергетичних та метаболічних можливостей для продовження адаптаційно-компенсаторних реакцій. До того часу, стан гормональної регуляції [3, 4] дійшов до тієї межі, коли мова йде про значне виснаження і активацію більше анаболічних процесів в організмі тварин. Мабуть тому, в наших дослідах на заключному етапі (21 тиждень) було зареєстровано відсутність реакцій на АХ, а А викликав поодинокі скорочення на $5,1 \pm 0,8$ мН, після яких фіксували інвертовані відповіді препаратів аорти – розслаблення на $7,5 \pm 1,5$ мН. Таким чином, коливання тону могли бути наслідком нестабільної електrolітної ситуації та, пов'язаної з нею, стійкої деполаризації мембранного потенціалу, що склалися за експериментальних умов.

Висновки

1. На 3 тижні експерименту при додаванні АХ в перфузат зареєстрована відсутність достовірних реакцій, а під впливом А – відбувалося незначне зниження скоротливої активності аорти. На нашу думку, це обумовлено підвищенням сенсibiliзації α -адренорецепторів та нездатності АХ визвати гіперполяризацію мембранного потенціалу клітин. Отримані

нами реакції гдаденько – м'язового комплексу (ГМК) можуть характеризувати адаптаційні процеси в організмі тварин.

2. На 15 тижні дослідження у відповідь на додавання АХ препарати аорти розслаблялися на $6,0 \pm 1,0$ мН, адреналін викликав скорочення на $4,2 \pm 0,5$ мН. Можливо, зареєстровані зміни скоротливої активності препаратів віддзеркалюють адаптаційні ефекти, які пов'язані з активацією β -адренергічної системи.

3. На 21 тижні було зареєстровано відсутність реакцій на АХ, а А викликав поодинокі скорочення на $5,1 \pm 0,8$ мН, після яких фіксували розслаблення на $7,5 \pm 1,5$ мН. Колювання тону, з одного боку, могли бути наслідком нестабільної електролітної ситуації та стійкої деполяризації мембранного потенціалу, що склалися за експериментальних умов, з іншого – з-за значного виснаження β -адренергічної системи.

Література

1. Блатне Р. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц: пер. с англ. / Блатне Р., Классен Х., Деперт Х. // - М: Мир, 2000. – 208 с.
2. Ляшенко В.П. Спосіб моделювання атеросклерозу/ Ляшенко В.П., Лукашов С.М., Зорова Ж.В., Політасва В.І. // Промислова власність. – 2002. – Бюл.№1. – С. 4-81.
3. Ляшенко В. П. Изменение гормонального фона в стрессовых условиях различного генеза / Ляшенко В. П., Лукашов С. М., Зорова Ж.А., Никифорова О.А. // Матеріали II Міжнародної молодіжної науково-практичної конференції

"Людина і космос". Дніпропетровськ, НЦАОМУ. – 2000. – С. 346.

4. Пшенникова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 2000. – №3. – С.20-26.
5. Строков И. А. Электромиографические характеристики нервно-мышечной передачи у млекопитающих / Строков И. А., Гехт Б. М., Коломенская Е. А. / –М. :Наука, 1994. – 154 с.
6. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы /Теппермен Дж., Теппермен Х. / – М. :Мир. 1989 –656 с.
7. Чирков Ю.Г. Стресс и его значение для организма. // Укр. кардиол. журн. –1999. –№5. – С.76-81.
8. Bonin L. R. Generation and characterization of human smooth muscle cell lines derived from atherosclerotic plaque / Bonin L. R., Madden K., Shera K. //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. -1999. -V.19, N 3. -P.575-587.
9. Harbuz M. S., Lightman S. L. Stress and the hypothalamo – pituitary – adrenal axis: acute, chronic and immunological activation //J. Endocrinol. - 1992. - Vol.134. - P. 327-339.
10. Glossman H. J. Molecular properties of Na-induced disease// Rev.Physiol.Biochem.Pharmacol. - 2007. -V.114. - P. 1-105.
11. Hirst G. Evidence for two populations of excitatory receptors for noradrenaline arteriolar smooth muscle //Nature. –2000. –V. 283. –P. 767-768.
12. Marchenko S. M. Sage S.O/ Electrical properties of resting and acetylcholine-stimulated endothelium in intact rat aorta // J.Physiol. – 1993. – 462.- P.735-751.
13. Ruiz-Marcos M. M., Ortiz M. C., Fortepiani L. A. et al. Mechanisms of the increased pressor response to vasopressors in the mesenteric bed of nitric oxide-deficient hypertensive rats // Eur. J. Pharmacol. - 2001. - Vol.412, N3. - P. 273-279.

Summary

INFLUENCE CEYLON STRESS ON THE FUNCTIONAL STATE AORTA RATS

Nikiforova O.A., Liashenko V.P.

Keywords: contractile activity of aorta's smooth muscles complex, NaCl, stress.

Functioning of the body is impossible without sustainability inside the environment and coordinated work of all body systems. Coordination of hormonal and nervous systems under the effect of adverse factors is particularly important in this context. The cardiovascular system is often more vulnerable to damage under a significant action of the latter. As you know, vessels are the main markers of various origin impact loads.

We investigated the contractile activity of isolated preparations of the aorta in the acute experiment after 3, 15 and 21 weeks. We also investigated reactions to vasoactive substances such as adrenaline and acetylcholine.

The article describes the possible mechanisms of changes in the contractile activity of isolated aortic preparations under NaCl-stress load. Fluctuations in tone could be stipulated by electrolyte unstable situation and the associated changes in the membrane potential that were formed under the conditions of stress.

It is shown that under these conditions the reaction of vasoactive substances depends on the degree of activation of β -adrenergic system.

Dnipropetrovsk National University of Railway Transport, Dnipropetrovsk

Матеріал надійшов до редакції 24.11.2011

© Резуненко Ю.К., Прокопов В.О.

УДК: 614.777:543.39:547.42

АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВПЛИВУ ПОЛІОЛІВ НА ОСНОВІ ГЛІЦЕРОЛУ, ЕТИЛЕН- І ПРОПІЛЕНГЛІКОЛЮ

Резуненко Ю.К., Прокопов В.О.

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзеева НАМН України, м. Київ

В работе исследована активность антиоксидантной системы крови крыс в условиях длительного воздействия промышленных химических загрязнителей окружающей среды – полиолов в дозах 1/10 и 1/100 LD₅₀, что является необходимым для раскрытия механизмов их биологического действия. Спектрофотометрическими и колориметрическими методами определена активность ферментативного звена антиоксидантной системы крови и содержание восстановленного глутатиона. Полиолы на основе глицерола (П-1103К, П-3003), этилен- и пропиленгликоля (П-1601Б, 3502) в дозе 1/10 LD₅₀ на 30-е сутки влияния снижают активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы эритроцитов, каталазы крови, содержание восстановленного глутатиона на фоне повышения активности церулоплазмينا сыворотки крови. Доза 1/100 LD₅₀ вызывает снижение активности каталазы и супероксиддисмутазы на фоне повышения активности глутатионпероксидазы и церулоплазмينا, концентрации восстановленного глутатиона. Повышение показателей антиоксидантной системы свидетельствует об активации адаптивных реакций организма крыс в ответ на неблагоприятное воздействие веществ, а снижение – об усилении окислительного метаболизма, повышении продукции активных форм кислорода, активации процессов перекисного окисления липидов и белков, способных преодолеть барьер антиоксидантной защиты. Полученные результаты необходимы для гигиенического нормирования полиолов и составления прогноза их неблагоприятного влияния на здоровье населения.

Ключевые слова: полиолы, крысы, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, церулоплазмин, глутатион.

Вступ

Наслідки активації вільнорадикальних процесів залежать від ефективності роботи системи антирадикального та антиперекисного захисту, діяльність якої направлена на утилізацію токсичних продуктів. Ця система включає ряд ферментів, низькомолекулярних сполук, фізіологічно активних речовин білкової та ліпідної природи, ефект захисту яких може бути реалізованим через інгібування радикалів перекисного типу та виділення їх з ланцюга окислення (принцип дії токоферолів), дезактивацію перекисних радикалів (принцип дії глутатіону, цистеїну), взаємодію з активними формами кисню, включаючи ферменти (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза та інші) та через ряд інших процесів [1, 2]. Дослідження закономірності змін антиоксидантного статусу організму за умов дії хімічних факторів служить моделлю для характеристики його резистентності. Поліолі на основі гліцеролу (П-1103К, П-3003), етилен- і пропіленгліколю (П-1601Б, П-3502) належать до поширених промислових хімічних забруднювачів водоймищ, у тому числі, джерел водопостачання населення, що пов'язано з їх широким використанням у промисловості та побуті як миючих засобів, емульгаторів, антикорозійних і бактерицидних препаратів тощо [5]. Доведена можливість надходження речовин даного класу до організму людини із питною водою. Регламентація вмісту поліолів в об'єктах навколишнього середовища здійснюється на базі використання тимчасових розра-

хункових нормативів. Проте, механізми біологічної дії цих сполук вивчені недостатньо, а саме їхнє урахування є підставою для адекватної регламентації та обґрунтування медико-біологічних і профілактичних заходів щодо захисту здоров'я населення та довкілля.

Робота виконана у рамках науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Вивчення механізмів біологічної дії простих полієфірів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього середовища» (номер держреєстрації 0110U001812).

Метою дослідження була оцінка тривалого впливу поліолів на основі гліцеролу (П-1103К, П-3003), етилен- і пропіленгліколю (П-1601Б, П-3502) у дозах 1/10, 1/100 LD₅₀ на стан показників активності системи антирадикального та антиперекисного захисту в крові щурів.

Матеріали і методи дослідження

У роботі використано зразки речовин з регламентованими фізико-хімічними характеристиками: бутілаліловий ефір поліоксипропіленоксиетиленгліколя – П-1601Б, поліоксипропілентриол – П-1103К, поліоксиетиленоксипропіленгліколь – П-3003, поліоксиетиленоксипропіленгліколь – П-3502. Експерименти проведено на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою (180-220) г. Тварини утримувалися у стаціонарних умовах виварію за постійної температури та природного освітлення у пластикових клітках на збалансованому харчовому раціоні [6, 9]. Проведення про-

цедур з експериментальними тваринами здійснено згідно з вимогами Державного комітету з етики. Щурів піддавали пероральній затравці, за допомогою зонда, водними розчинами речовин, щоденно одноразово протягом 30 діб у дозах 1/10 і 1/100 LD₅₀. Це відповідно складало для П-1601Б – 0,385 і 0,0385 г/кг; П-1103К – 0,12 і 0,012 г/кг; П-3003 – 0,32 і 0,032 г/кг; П-3502 – 0,39 і 0,039 г/кг маси тварин. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми води. Дослідження біохімічних параметрів крові здійснювали на 30-ту добу після початку експерименту. Забій тварин проводили шляхом декапітації, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію.

Активність супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.1) еритроцитів визначали спектрофотометричним методом при довжині хвилі 540 нм за ступенем інгібування відновлення нітросинього тетразолію [3]. Активність каталази (КТ) (КФ 1.11.1.6) визначали у гемолізаті крові спектрофотометричним методом [4], що базується на кольоровій реакції з молібдатом амонію, в результаті якої перекис водню утворює стійкий комплекс з солями молібдену. Активність церулоплазміну (ЦП) (КФ 1.16.3.1) визначали в сироватці крові за методом [11], що базується на реакції ферментативного окислення парафенілендіаміну, розчин якого готували безпосередньо перед використанням. Проби інкубували протягом однієї години у сухоповітряному термостаті при 37°C та колориметрували при 530 нм. Активність глутатіонпероксидази (ГПО) (КФ 1.11.1.9)

еритроцитів визначали за методом [10]. Мірою активності ГПО була швидкість окислення відновленого глутатіону (ВГ) в присутності гідроперекису третинного бутілу. Вміст ВГ визначали у гемолізаті крові спектрофотометричним методом за допомогою реактиву Елмана [7]. Для перевірки гіпотез щодо рівності генеральних середніх двох незалежних, незв'язаних вибірок використовували t-критерій Стьюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант [8].

Результати та їх обговорення

Першу лінію антирадикального та антиперекисного захисту складають ферменти – СОД і КТ. Досліджувані полііоли виявили суттєвий вплив на їх активність (табл. 1). Дія 1/10 LD₅₀ призвела до достовірного зниження активності СОД еритроцитів в середньому на 52% порівняно з контролем, при цьому найбільш виразний вплив виявив поліол 1103К (на 55%). Доза 1/100 LD₅₀ чинила таку ж спрямованість зміни активності СОД, але менш виразно – в середньому на 44%. При цьому найбільш сильна дія спостерігалася для поліолу 1103К (на 49%), а найменш – для 3502 (на 38%). На 30-ту добу за дії поліолів у дозах 1/10 і 1/100 LD₅₀ визначалося також й достовірне зниження в середньому на 52% і 23% активності КТ крові, порівняно з контролем. Для поліолу 1601Б це відповідно складало 51% і 22%, 1103К – 58% і 30%, 3003 – 58% і 23%, 3502 – 41% і 17%.

Таблиця 1

Вплив поліолів на активність супероксиддисмутази еритроцитів, каталази крові та вміст церулоплазміну сироватки щурів (30-а доба, М±т, n=10)

Поліол	Доза, LD ₅₀	Супероксиддисмутаза, ммоль/хв·г гемоглобіну	Каталаза, мкмоль/хв·г гемоглобіну	Церулоплазмін, мкмоль/л
1601Б	1/10 1/100	8,7±0,79* 9,3±0,95*	224,8±12,6* 354,9±30,8*	0,87±0,057* 0,65±0,053*
1103К	1/10 1/100	7,5±0,71* 8,6±0,83*	190,2±15,3* 318,6±29,2*	0,93±0,082* 0,74±0,072*
3003-2-60	1/10 1/100	7,9±0,82* 9,2±0,86*	188,7±12,1* 347,5±30,7*	0,79±0,068* 0,68±0,056*
3502-2Б-40	1/10 1/100	8,4±0,85* 10,4±0,92*	238,9±32,0* 377,5±33,1*	0,91±0,083* 0,74±0,057*
Контроль		16,8±1,62	454,2±32,3	0,46±0,042

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно контролю

Достовірне зниження активності СОД та КТ за умов тривалого впливу досліджуваних речовин є однією з причин розвитку оксидативного стресу, так як дані ферменти несуть відповідальність за видалення первинних активних форм кисню – супероксидних аніон-радикалів і перекису водню.

ЦП – головний антиоксидантний білок плазми крові, якому притаманна СОД-подібна дія. Спостерігали достовірне, порівняно з контролем, підвищення його вмісту за умов впливу як 1/10 LD₅₀, так й 1/100 LD₅₀, яке складало відповідно 90% і 53%. Такі зміни можна розглядати як адаптивну реакцію організму щурів на несприятливий вплив поліолів.

У процесах інактивації гідроксипероксидів ліпідів значну роль відіграє ГПО. На 30-ту добу впливу полі-

олів відмічалася різна динаміка змін активності ферменту, яка залежала від уведеної дози. Так, дія 1/10 LD₅₀ супроводжувалася суттєвим зниженням активності ГПО – на 57%, 68%, 61% і 50% відповідно для 1601Б, 1103К, 3003 і 3502, порівняно з контролем. Вплив 1/100 LD₅₀, навпаки, призводив до достовірного підвищення активності ГПО в середньому на 42%, при цьому найбільш виразну дію чинив поліол 1103К (табл. 2). Зниження активності ГПО можливо пов'язане з виснаженням компенсаторних реакцій, направлених на нормалізацію процесів перекисного окислення ліпідів за умов тривалого впливу речовин, а збільшення активності – може бути наслідком посилення адаптаційних реакцій в організмі експериментальних тварин.

Таблиця 2

Вплив поліолів на активність глутатіонпероксидази еритроцитів і вміст відновленого глутатіону крові щурів (30-а доба, $M \pm m$, $n=10$)

Поліол	Доза, LD ₅₀	Глутатіонпероксидаза, ммоль/хв·г гемолобіну	Відновлений глутатіон, ммоль/л
1601Б	1/10	0,12±0,009*	0,28±0,024*
	1/100	0,38±0,026*	0,77±0,081*
1103К	1/10	0,09±0,008*	0,19±0,020*
	1/100	0,42±0,035*	0,84±0,077*
3003-2-60	1/10	0,11±0,009*	0,31±0,026*
	1/100	0,39±0,040*	0,92±0,085*
3502-2Б-40	1/10	0,14±0,012*	0,28±0,019*
	1/100	0,40±0,032*	0,83±0,079*
Контроль		0,28±0,025	0,52±0,045

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно контролю

Відомо, що всі тіолові сполуки мають антирадикальну й антиперекисну активність. У силу своєї гідрофільності вони функціонують як водорозчинні антиоксиданти, які захищають нуклеїнові кислоти, білки та інші компоненти клітин від оксидативного стресу. Наявність у молекулах тіолів гідрофобних груп робить можливим їх взаємодію з ліпідними структурами клітин. Співвідношення оксидантної та антиоксидантної систем підтримується на певному рівні співвідношенням сульфгідрильних і дисульфідних груп [12].

Тривалий вплив поліолів у дозі 1/10 LD₅₀ призводив до зниження вмісту ВГ у цільній крові щурів в середньому на 45% порівняно з контролем. Найбільш сильну зміну цього показника викликав поліол 1103К, а саме на 63%, найменш виразну – поліол 3003 на 40%. Доза 1/100 LD₅₀, як й у випадку активності ГПО, збільшувала вміст ВГ на 48%, 62%, 77% і 31% відповідно для 1601Б, 1103К, 3003 і 35020 (табл. 2). Рівень ВГ залежить від швидкості синтезу, катаболізму, а також стану ферментативних систем, які регулюють співвідношення його окислених і відновлених форм. Зниження вмісту ВГ під впливом 1/10 LD₅₀, ймовірно, пов'язано як з порушенням синтезу у зв'язку з гепатотоксичною дією цієї дози поліолів, так й з посиленням використанням відновленої форми для знешкодження продуктів вільнорадикального окислення. Підвищення вмісту ВГ за дії 1/100 LD₅₀ скоріше пов'язане з активацією адаптаційних механізмів у відповідь на тривалий вплив речовин.

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити наступні висновки:

1. Тривала дія поліолів на основі гліцеролу (П-1103К, П-3003), етилен- і пропіленгліколю (П-1601, П-3502) призводить до напруження системи антирадикального та антиперекисного захисту в організмі щурів з поступовим виснаженням за дії 1/10 LD₅₀, що підтверджується зниженням активності супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази еритроцитів, каталази крові, вмісту відновленого глутатіону.

2. На 30-ту добу досліджувані поліоли у дозах 1/10 і 1/100 LD₅₀ підвищують в сироватці крові вміст

церулоплазміну, що можна розглядати як адаптивну реакцію організму щурів на їх несприятливий вплив.

3. Зниження активності антиоксидантної системи щурів за умов тривалого впливу поліолів може бути викликаним посиленням окислювального метаболізму, збільшенням продукції активних форм кисню, активацією процесів перекисного окислення ліпідів і вільнорадикальної модифікації білків, здатних перебороти бар'єр антиоксидантного захисту.

Література

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. – К.: Наукова думка, 1997. – 420 с.
2. Беленічев І.Ф., Губський Ю.І., Левицький Е.Л., Коваленко С.І., Марченко О.М. Антиоксидантна система захисту організму // Соврем. проблемы токсикологии. – 2003. – № 2. – С. 32-38.
3. Гуревич В.С., Конторицинова К.Н. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутаза // Лаб. дело. – 1990. – № 4. – С. 44-47.
4. Дубинина Е.Е., Ефимова Л.Ф., Софронова Л.Н. Методы определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 8. – С. 16-19.
5. Жуков В.І., Попова Л.Д., Зайцева О.В., Кратенко Р.І. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов. – Х.: Торнадо, 2000. – 438 с.
6. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова Г.А. Научно-практические рекомендации з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. – К.: Авіценна, 2002. – 156 с.
7. Кочетов Т.А. Практическое руководство по энзимологии. – М., 1980. – С. 217.
8. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 154 с.
9. Ланг С.М., Уилсон Д. Лабораторная крыса // Лабораторные животные. – 1993. – Т. 3, № 2. – С. 100-110.
10. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. – 1986. – № 2. – С. 724-727.
11. Мошков К.А., Бурмистров С.О., Усатенко М.С., Гриненко А.Я., Петров В.П., Маслов В.Г., Бородин Ю.С. Активность и содержание церулоплазмينا в крови людей при острой и хронической алкогольной интоксикации // Фармакология и токсикология. – 1986. – № 1. – С. 92-96.
12. Yang M. Effect of sulfhydryl reagents on spectrum states in the erythrocyte membrane // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1993. – Vol. 192, № 2. – P.918-925.

Summary

ACTIVITY OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN RAT ORGANISM AT CONDITIONS OF PROLONGED INFLUENCE OF POLYOLS STRUCTURALLY BASED ON GLYCEROL, ETHYLEN- AND PROPYLENGLYCOLS

Resunenko Y.K., Prokopov V.A.

Key words: polyols, rats, superoxidedismutase, catalase, glytationeperoxidase, ceruloplasmin, glutathione.

The present study reports the results of investigation of rat's blood antioxidant system activity at conditions of prolonged influence of environmental chemical pollutants e.g. polyols in 1/10 and 1/100 LD₅₀. The work results make an important

contribution in establishment of the substances biological action mechanism. The activity of blood antioxidant system enzymic link and reduced glutathione contents were investigated by spectrofluorometric and colorimetric methods. Polyols which are structurally based on glycerol (P-1103K; P-3003), ethylene- and propylenglyceols (P-1601B; 3502) in 1/10 LD₅₀ decrease the activity of erythrocytes superoxidedismutase and glutathione peroxydase, blood catalase, glutathione contents on the background of increase in blood serum ceruloplasmin activity. The substance 1/100LD₅₀ results in decrease of catalase and superoxide dismutase activity on the background of the increase in glutathione peroxidase and ceruloplasmin activities and in reduced glutathione contents. The induction of antioxidant system indices signifies the activation of rat organism's adaptive reactions as a response to the substances negative influence. On the contrary, the reduction of antioxidant system indices may testify of increase in oxidative metabolism, the increase in oxygen active forms production, lipids and proteins peroxidations e.g. the negative processes which are capable of overcoming antioxidant protection limits. The obtained results may be very useful in hygienic norming the polyols environmental limits threshold concentrations and elaboration of prognosis of the substances negative action on the population health.

Матеріал надійшов до редакції 23.11.2011

ЕКОЛОГІЧНА МЕДИЦИНА

© Никифорова Е. А., Соловьёва Ю. В.

УДК 612.018:612.014

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ РАБОТНИКОВ ОПЕРАТОРСКОГО ПРОФИЛЯ СТАНЦИИ ДНЕПРОПЕТРОВСК

Никифорова Е. А., Соловьёва Ю. В.

Днепропетровский национальный университет железнодорожного транспорта им. ак. В. Лазаряна,
г. Днепропетровск

Ведучими особенностями праці операторів є нерівномірний розподіл інформаційного навантаження за зміну, тиждень, місяць, що разом з виконанням роботи у навантаженому ритмі викликає напругу професійно-значних фізіологічних функцій. Особливості розумової праці операторів можуть негативно впливати на їхнє здоров'я, викликати хронічний перебіг невротичних реакцій, високу частоту серцево-судинних скорочень і нервових захворювань, що знижує загальну працездатність. Удосконалити підходи до оцінки умов праці операторів можна за рахунок уточнення принципів професійного відбору не тільки з урахуванням специфіки роботи, а і впливу умов праці на працездатність конкретної людини. Встановлено, що існуючі методи професійного відбору не можуть повною мірою оцінити ступінь придатності чи непридатності фахівця. Проведено психофізіологічне дослідження стану операторів на залізничному транспорті. Рекомендовано використання комплексу досліджень стану серцево-судинної системи в процесі трудової діяльності, що сприятиме підвищенню безпеки на залізничному транспорті.

Ключові слова: професійний відбір, психофізіологічні дослідження, функціональний стан, оператор, показник серцевої діяльності.

Условия профессиональной деятельности диспетчеров требуют наличия важных психофизиологических качеств: быстроты реакции, внимания, памяти, эмоциональной и стрессовой устойчивости, способности поддерживать работоспособность в условиях нервно-эмоционального напряжения [1, 5, 14]. Исследования параметров эмоционально - напряженного труда могут позволить повысить безопасность движения и прогнозировать успешность дальнейшей профессиональной деятельности [8, 14]. Важность изучения этих показателей обусловлена тем, что у операторов прослеживается четкая зависимость проявления физиологических патологий, в том числе и сердечно-сосудистой системы (ССС), от воздействия производственных факторов. У работников умственного труда конкретными видами патологии, отражающих влияние перенапряжения, могут быть гипертония, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз различных стадий. Заболевания нервной и СССР не являются специфическими для напряженной умственной работы: они могут развиваться и под влиянием других факторов, не связанных с работой [13]. Но поскольку напряженный труд увеличивает частоту и выраженность этих заболеваний, их нужно считать обусловленными производственной деятельностью при

наличии высокой степени напряженности в процессе работы, длительного стажа.

Усовершенствовать подходы к оценке условий труда операторов можно за счет уточнения принципов профессионального отбора [4, 12] и введения вероятной оценки степени пригодности/непригодности к профессиональной деятельности только с учетом специфики работы и влияния условий труда на конкретного человека. Чтобы оценить их влияние необходимо проводить комплексные исследования, в частности с применением физиолого-гигиенических и психофизиологических методов.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на работниках (n=26) операторского типа труда (диспетчеры, дежурные по станции, дежурные по парку) станции Днепропетровск. Были проведены исследования сердечной деятельности сотрудников станции с помощью пробы Руфье и Руфье-Диксона; состояния высшей нервной деятельности по методике Анфимова [6, 10]. Все исследования проводились на рабочем месте в начале и конце смены. Данные статистически обрабатывались методом парных сравнений. Значения оценивались как достоверные при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждения

Система кровообращения с ее нейрогуморальным аппаратом управления и саморегуляции реагирует на малейшие изменения потребностей органов и систем и обеспечивает согласование кровообращения в них с необходимыми параметрами на уровне организма. Все это дает основания рассматривать интегральные показатели гемодинамики как универсальные показатели адаптационно-приспособительной деятельности организма и по направлению их изменений прогнозировать параметры функционального состояния [2, 7, 12].

При рассмотрении зависимости показателя сердечной деятельности (ПСД) у операторов со стажем

до 7 лет (рис.) было зарегистрировано статистически достоверное снижение значений ПСД в конце рабочей смены, по сравнению с начальными данными. Эти изменения могут быть следствием сочетания влияния умственной усталости на фоне психоэмоционального напряжения.

У людей со стажем более 7 лет наблюдалась обратная картина: ПСД в конце смены статистически достоверно превышал первоначальные значения, что, на наш взгляд, является результатом хронического напряжения функциональных возможностей вегетативной нервной системы и гипокинезии (работа в вынужденной позе до 90% продолжительности смены) [10, 11].

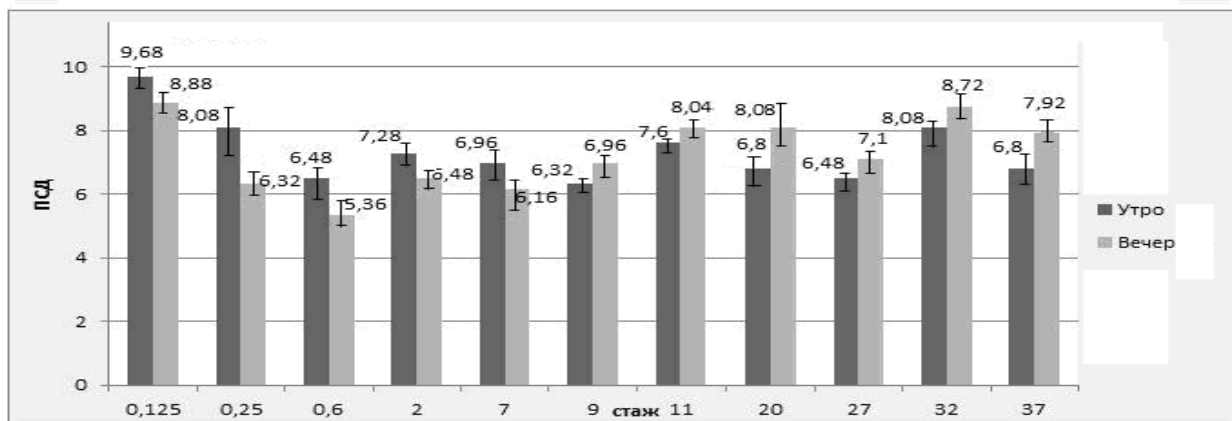


Рис. 1. Зависимость показателя сердечной деятельности от стажа работы рабочих ст. Днепропетровск в процессе выполнения производственной деятельности.

Изменения работоспособности сопровождаются не только снижением определенных функций организма, но и возможностью долгое время поддерживать их на оптимальном уровне. Входная психофизиологическая экспертиза проводится на основе оценки специфических профессионально важных качеств человека, которые помогают труду по профессии. Например, хотя скорость переключения и распределения внимания можно тренировать на 7-18% [1], на работу диспетчерами и дежурными по станции, для когэ эти качества являются залогом успешной и безопасной профессиональной деятельности, следует подбирать лиц с высоким базовым уровнем этих функций. Исходя из этого, результаты динамических наблюдений за изменениями показателя устойчивости внимания работников операторского типа проводили в начале и конце смены на рабочем месте, сравнивая их с данными о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы, что позволило получить более полное представление о развитии утомления и определить направления его замедления.

В результате исследований у работников со стажем до 2 лет показатели концентрации и переключения внимания достоверно уменьшались (10,5-14,3% при $P < 0,05$) к концу смены. Такие изменения, скорее всего, связаны с состоянием длительной усталости и эмоциональной перегрузки в процессе выполнения профессиональных задач, в том числе нештатных ситуаций. Диспетчер, особенно начинающий, работает на фоне повышенного напряжения и большой личной ответственности за качество и безопасность движения. Он контролирует значительное количество объектов и одновременно

руководит ими, его профессиональная деятельность связана с большой ответственностью за выбор оптимального решения в различных ситуациях, с дополнительным воздействием стрессовых факторов в случае отказа оборудования или аварии. Организм человека в это время испытывает неблагоприятное воздействие комплекса абиотических, биотических и социальных факторов, что способствует активации адаптационно-компенсаторных реакций [7].

У работников со стажем 7-11 лет статистически достоверных изменений показателей концентрации и переключения внимания не выявлено, что может свидетельствовать о стабильной мобилизации резервов организма при выполнении их работы. Возможно это связано с тем, что опыт работы, отработка индивидуального стиля деятельности диспетчеров позволяют им достаточно эффективно компенсировать возрастные изменения психофизиологических показателей внимания.

Рабочие со стажем более 11 лет, а это, как правило, операторы 35-50 лет, имели менее адаптированные показатели состояния высшей нервной деятельности (снижение на 12,0-16,8% при $P < 0,05$). На наш взгляд, такая динамика изменений исследуемых показателей свидетельствует о недостатке резервных возможностей в организме этой группы рабочих станции для осуществления компенсаторных реакций, что, в свою очередь, может активизировать ухудшения общего состояния организма или обострения хронических патологий. Они проявляются в изменении интенсивности и скорости протекания энергетических и пластических процессов обмена на клеточ-

ном и тканевом уровнях, в изменении интенсивности и скорости протекания физиологических процессов на уровне органов, систем органов и организма в целом, в увеличении физических (сила, быстрота, выносливость) и ухудшении психических (осознание цели, готовности бороться за ее достижение) качеств [2, 4]. При снижении резервов организма под влиянием длительной и напряженной производственной работы период восстановления физиологических показателей при функциональной пробе может извращаться или затягиваться, а эффективность восстановления уменьшается по мере удаления от момента окончания физической нагрузки. Помимо этого, до и после дозированной нагрузки значительно увеличивается потребление кислорода. Одновременно заметно снижается работоспособность человека по прямым показателям эффективности работы. После этого организму необходимо большое количество времени на восстановление этих запасов [14].

Исходя из полученных данных мы видим, что решение задач относительно профессиональной пригодности во время выполнения служебных обязанностей становится особенно сложным и актуальным, потому необходимо дополнить принципы профессионального отбора на железнодорожном транспорте. Усовершенствование физиолого-гигиенического и психофизиологического нормирования, особенно дневного и ночного труда, требует комплексных исследований, которые охватили бы как можно большее количество факторов воздействия на организм работников, с учетом индивидуальных особенностей.

Выводы

Для исследования потенциальной трудоспособности на железнодорожном транспорте используют показатели функционального состояния организма [3, 9], характеризуя при этом потенциальные возможности человека выполнять тот или иной вид профессиональной деятельности только на этапе приема на работу. Но в процессе трудовой деятельности эти возможности работника меняются, сопровождаясь уменьшением функциональной устойчивости организма и возможности поддержания её на оптимальном уровне. Профилактическая направленность решения проблемы развития различных функциональных нарушений в организме операторов предусматривает предотвращение влиянию неблагоприятных факторов среды, использование научно-обоснованной нормативной базы и принципа гигиенического нормирования потенциальных опасностей производственной среды, учитывая, что полного отсутствия риска не бывает. Основными путями реализации этого направления является подход, предусматривающий специальные тренировки и обучение, развитие профессионально важных качеств, а также использования методов повышения устойчивости к неблагоприятным факторам. Основной идеей поддержания работоспособности и продление трудового процесса является переориентация от диагностики перехода здорового человека в больного - к контролю психофизиоло-

гических резервов организма и профессионального здоровья.

Литература

1. Борисов А. В. Выбор модели для прогнозирования работоспособности операторов предприятий // Кибернетика и вычислительная техника. - К.: Наукова думка, 2001. - Вып. 90. - С. 94-97.
2. Буров А. Ю. Автоматизированный предсменный контроль работоспособности операторов предприятий // Механизация и автоматизация управления. - 1999. - № 2. - С. 36-38.
3. Буров А. Ю. Психофизиологическое обеспечение труда операторов // Інформаційно-керуючі системи на залізничному транспорті. - 1999. - №6. - С.32-34
4. Кальниш В. П. Психологически-социальные и экономические аспекты профессионального отбора/ В. П. Кальниш, А. Л. Ена// Охрана труда.-2002.- №11.- С.7-9
5. Козак Л. М. Автоматизированная система определения характеристик интеллектуальной и эмоциональной составляющих психического статуса здоровья человека/ Л. М. Козак, В. А. Елизаров // Укр. журн. мед. техніки і технології, 1995, - N 3. С. 59-66.
6. Коробейников В.Г., Автоматизированная компьютерная система психодиагностики операторской деятельности / Коробейников В.Г., Буров А.Ю., Поляков А.А., Четверня Ю.В. // Физиологическая и медицинская кибернетика: Сб.науч.тр. / АН Украины. Институт кибернетики им.В.М.Глушкова, Научный совет АН Украины по проблеме "Кибернетика". - К., 2003. - С.87-91.
7. Ляшенко В. П. Вегетативна нервова система: Навч. Посібник/ В. П. Ляшенко, І. В. Дрегваль - Д.: Вид-во ДНУ, - 2005.- 132 с.
8. Людський чинник на транспорті // Безпека транспорту /В.П.Бабак, В.П.Харченко, В.О. Максимов та ін.:/ за ред. В.П.Бабака. - К.: Техніка, 2004. - С. 121-141
9. Псядло Э. М. Психофизиологический отбор лиц операторских профессий на транспорте // Информационно-управляющие системы на транспорте. - 1998. - № 3. - С. 26-31.
10. Сауткин В.С., Гигиено-эргономическая оценка рабочих мест операторов ЭВМ с видеотерминалами / Сауткин В.С., Потапов А.А. // Врачебное дело. - 1998. - №7. - С. 163-166.
11. Трахтенберг И. М. Современные тенденции в теории и практике гигиенического регламентирования / И. М. Трахтенберг, Л. Н. Горбань // Матеріали XII з'їзду гігієністів України (Дніпропетровськ, 19-21 трав. 2004р.). - К., 2004. - Т.2. - С. 50-54
12. Чернюк В. И. Проблемы физиолого – гигиенического нормирования при сменном и ночном труде/ В. И. Чернюк, О. М. Бобко // Матеріали XII з'їзду гігієністів України (Дніпропетровськ, 19-21 трав. 2004р.). - К., 2004. - Т.2. - С. 168 – 170
13. Chetvernaya, Y., 2007 Accident Prevention in the Electricity Power Industry: Psychophysiological Approach. In: From Experience to Innovation - IEA'2007. Proceedings of the 13th Triennial Congress of the International Ergonomics Association, Tampere, Finland, June 29-July 4, 2007, Edited by P. Seppala, T. Luopajarvi, C.H. Nygard and M. Mattila. Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Volume 3. 135 – 137.
14. Willingale B. J. Changing parameters affecting workload and safety in the rail industry arising from technological change // Ergon. Int. 2000: Proc. Congr. Int. Ergon. Assoc. - Lond. Ect., 2000. - P. 596 – 598.

Summary

STUDY OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATE OF OPERATORS AT DNIPROPETROVSK RAILWAY STATION

Nikiforova E.A., Solovyeva Y.V.

Key words: occupational selection, psychophysiological study, functional status, operator, cardiac activity factor.

The leading feature of operators' work is the uneven distribution of information load during the shift, week, month, which, along with the performance under the imposed rhythm, causes the tension of professionally significant physiological functions. The particularities of operators' mental work may adversely affect their health, causing chronic neurotic reactions, high incidence of cardiovascular and neurological diseases reductions, reducing overall efficiency. It is possible to improve the approaches to the evaluation operators' working conditions by clarifying the principles of professional selection, taking into account not only the specific character of the work, but also the impact of working conditions on the individual performance. It has been found that the existing methods of professional selection cannot completely evaluate the suitability or unsuitability of a specialist. The psychophysiological health study among the operators of railway service has been performed. It is recommended to use the complex studies of cardio-vascular system condition in the process of their labour activity which will improve the safety at the railways.

Dnipropetrovsk National University of Railway Transport, Dnipropetrovsk

Матеріал надійшов до редакції 14.11.2011 р.

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Улановська-Циба Н.А.

УДК 577.2 : 378.148

МОТИВАЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО ВИВЧЕННЯ МЕДИЧНОЇ БІОЛОГІЇ СТУДЕНТІВ-ПЕРШОКУРСНИКІВ.

Улановська-Циба Н.А.

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

Перед медицинским образованием ставятся высокие требования, особенно в преподавании базовых дисциплин. Задача медицинских базовых дисциплин – заложить у студента основу знаний. В последнее время наблюдается снижение заинтересованности студентов к учебному процессу, особенно на первых курсах, и одной из главных задач преподавателя является направить сознание студентов к процессу образования. Поэтому на первый план выходит проблема формирования мотивации к обучению. При направлении сознания студента к процессу образования необходимо понимать, что учебный процесс в высшей школе – это сложный механизм, в котором взаимодействует много факторов: желание студентов получить высококвалифицированное образование, перспективность будущей профессии, уровень мотивационной деятельности преподавателей и их профессионализм и, самое главное, уровень мотивации студента к обучению. Исходя из этого, перед преподавателями общемедицинских дисциплин стоит задача поиска новых практических подходов в преподавании своей дисциплины, которые бы стимулировали позитивную мотивацию у студентов. Для преподавателей кафедры медицинской биологии главным заданием становится донесение до студентов важности и необходимости биологических знаний, возможность их использования в будущей профессии врача и в повседневной жизни, помочь увидеть взаимосвязь, что соединяет разные факты в целостную картину, найти подход, который поможет студенту понять себя и окружающий мир, а также понять ценность жизни.

Ключевые слова: мотивация к обучению, цель учебы, базовые дисциплины, учебный процесс, мультимедийные средства.

У сучасному світі благоустрій населення та потужність держави залежать від науки та високих технологій. На наш погляд основою цього є якісна освіта. Процес становлення української держави потребує компетентних та високопрофесійних спеціалістів. При входженні України до Європейської освітньої системи в рамках Болонського процесу перед медичною освітою ставляться високі вимоги, особливо у викладанні базових дисциплін. Задача загальномедичних базових дисциплін – закласти у студентів основу знань. При викладанні загальномедичних наук необхідно підкреслювати їх тісний зв'язок із клінічними предметами. Без інтегративного підходу викладання базових дисциплін є відірваним від життя, тобто студент не уявляє собі їх місце у майбутній діяльності. І тому на перший план виступає проблема формування мотивації до навчання.

На сьогодні спостерігається зниження зацікавленості студентів до освітнього процесу, особливо на перших курсах, і однією з головних задач викладача стає спрямування свідомості студентів до процесу

освіти. Навчальний процес у вищій школі - це складний механізм, в якому взаємодіють багато факторів: бажання студентів отримати висококваліфіковану освіту, перспективність майбутньої професії, рівень мотиваційної діяльності викладачів і їх професіоналізм та, найголовніше, рівень мотивації студентів до навчання. Ефективність навчального процесу у ВУЗі напряму залежить від того, якою є мотивація навчальної діяльності та мотивація оволодіння майбутньою професією у студентів, а успішність навчання залежить від мотиваційної складової. До навчальної мотивації належать: оцінка студентами різних аспектів навчального процесу, його змісту, форм, способів організації, з погляду їх особистих індивідуальних потреб і цілей. [3,4,7,10].

Термін «мотивація» походить від латинського дієслова «movere», рухати. Дійсно, мотивованою людиною наче щось рухає; вона наполеглива, сконцентрована на виконанні задач та легко досягає успіху. Якщо у людини з'являється внутрішній стимул, мозок починає працювати на повну потужність, наче «голова іде

обертом». Одна з найважливіших задач мозку – захищати людину від надмірної інформації, яка може привести до загибелі, та визначити куди потрібно спрямувати енергію. Ділянки мозку, які утворюють ядро мотиваційної системи, знаходяться у центрі середнього мозку. Саме ця частина відповідає за почуття щастя, коли складна справа успішно виконана. Наш мозок від природи запрограмований на мотивацію до навчання: отримане знання чи оволодіння новими навичками нагороджується виплеском гормонів щастя. Взагалі словосполучення «мотивація до навчання» включає таку рушійну енергію, що приводить людину до стану активних дій, і чим вища нагорода за старання, тим сильніше активується мотиваційний механізм. Дослідники Медичного коледжу Лондонського університету стверджують, що неусвідомлений стимул викликає більшу працездатність. [2,5].

Найбільш вагома для ефективності навчальної діяльності є мотивація, яка обумовлена інтелектуальною ініціативою та пізнавальними інтересами. У позитивному відношенні до навчання студентом повинні бути задіяні дві найважливіші пружини навчальної мотивації – «хочу» та «потрібно». [1]. Вміле, гуманне використання цих засобів дає необхідний ефект, але не достатній, для того, щоб сформулювати у студентів стійкі пізнавальні інтереси, бажання самостійно думати, зосереджено та цілеспрямовано працювати на заняттях. Загальні умови педагогічного стимулювання слід поєднувати з застосуванням різноманітних методичних засобів, які працюють саме на мотиваційний компонент заняття. Щоб розширювати та направляти мотиваційні стимули навчання, важливо знати, що є рушійною силою навчання студента. [6].

Саме тому викладачам загальномедичних дисциплін слід шукати нові практичні підходи у викладанні своєї дисципліни, які б стимулювали розвиток позитивної мотивації у студентів. Педагог А.О.Вербицький найбільш адекватними для цього визначив наступні активні форми і методи навчання: аналіз конкретних ситуацій, розв'язування професійних задач, науково-дослідницька робота, професійна практика.

Студенти відрізняються вмотивованістю до навчання. «Сильні» і «слабкі» студенти відрізняються один від одного не за рівнем інтелекту, а за мотивацією учбової діяльності, за ступенем розвитку у них професійної мотивації. Тобто, справа не в нестачі здібностей, а у відсутності мотивації до навчання. Успіх у отриманні знань – це вміння та бажання. Відстаючим студентам найчастіше не вистачає зацікавленості предметом. Вони займаються лише під тиском викладачів, батьків і поверхнево засвоюють знання, не поглиблюючи їх. Тобто без внутрішньої мотивації для виконання завдань студентам найчастіше не вистачає енергії, внутрішнього «двигуна». [9].

Мотивація до навчання безпосередньо пов'язана з емоціями, оскільки мотиваційний механізм дій зароджується під впливом емоцій, і тим самим вони забезпечують позитивне або негативне ставлення до певного виду діяльності, або до навчання в цілому.

Позитивна мотивація пов'язана з позитивними емоціями і в певний час, який є індивідуальним для кожної особистості, людина починає діяти. Негативна мотивація схожа з позитивною, але має відмінність: людина активує свою діяльність коли опиняється у якійсь неприємній ситуації.

Якщо у студента накопичується багато негатива до навчання, то можна говорити про антимотивацію. Вона виникає при складних взаємовідносинах студента з викладачем, при негативних емоціях, які пов'язані з предметом вивчення, або з самим процесом навчання. Такі стани можуть стати досить великою перешкодою для отримання знань студентом.

Мотивація до навчання безпосередньо пов'язана з цілями. Працюючи з групою студентів викладачу потрібно ставити навчально-виховні цілі. Чим вагоміші цілі, тим більша мотивація, оскільки в процесі навчання необхідна наявність «зворотного зв'язку». Студенту потрібно знати для чого навчатись, як навчатись, і це безпосередньо впливає на мотивацію. Якщо студент має чітке уявлення мети, яке підкріплене навіть і незначними успіхами, мотивація стає позитивною і призводить до активних дій. І навпаки, якщо студент не уявляє собі кінцевої мети – це породжує негативні емоції, невпевненість, призводить до помилок, які згодом закріплюються.

Якщо у студента є впевненість, що завдяки навчанню він досягне більшого ніж мав очікувати, то бажання навчатися стає дуже актуальним. Якщо ж немає впевненості у своїй силі - це стає великою перешкодою, яку не можна подолати, бо це не відповідає ні його логіці, ні правилам. Тому перед викладачем постає важке завдання зруйнувати внутрішні перепони на шляху до навчання та допомогти студентові повірити у власні сили. Тільки завдяки впевненості у собі людина може досягнути поставленої мети, самореалізуватися, в тому числі і професійно.

Мотивація, певною мірою, залежить і від внутрішньої індивідуальності студента. Є студенти, які мають за мету отримання знання. Вони характеризуються цілеспрямованістю, високою регулярністю навчальної діяльності. Ті студенти, які за мету ставлять отримання професії, проявляють вибірковість: вивчають тільки «необхідні» дисципліни для професійного становлення, а це має відображення на академічній успішності. Медична біологія для таких студентів не є «необхідною» дисципліною, особливо для студентів стоматологічного факультету, і тому їх знання відображаються незадовільними оцінками.

Предмет медична біологія вивчається на першому курсі. Саме в цей період відбувається адаптація студентів до форм і методів організації навчального процесу: подачі нового матеріалу, контролю, звітності та ін. Мотивація учбової діяльності залежить від самостійності студента, вміння правильно організувати свою роботу, враховувати час. І сама проблема студентської мотивації виникає в зв'язку з тим, що механізми саморегуляції, самовпорядкованості вже закладені, але формування особистості ще не завершено.

Одним з головних завдань викладачів кафедри медичної біології є довести студентам вагомість і необхідність біологічних знань, можливість їх використання у майбутній професії лікаря та у повсякденному житті, допомогти побачити взаємозв'язок, що з'єднує різноманітні факти у цілісну картину, знайти підхід, який допоможе студенту зрозуміти себе й оточуючий світ та зрозуміти цінність життя.[8]. Найголовніше, щоб у студента мотивація полягала у навчальній діяльності: зацікавленість предметом, надбання нових знань, розширення світогляду. Вона повинна бути закладена у самому процесі навчальної діяльності: подолання перепон, інтелектуальна активність, реалізація своїх можливостей. Для цього повинні бути створені певні умови. Знання студентів оцінюються певною кількістю балів на практичному занятті. Це дає змогу проінформувати студента про успіхи в його діяльності, тобто є необхідністю оцінити досягнутий результат. Результати навчання повинні мати значення для студентів та відповідати їх потребам. Практичне заняття або лекцію слід організовувати таким чином, щоб сам процес навчання був цікавим, а студенти отримували задоволення від спілкування з викладачем та між собою. Якщо заняття правильно організовано, воно має навчальне, виховне та розвиваюче значення.

Щоб у студентів виникла зацікавленість дисципліною, яку вивчають, навчання повинно розглядатись не тільки як передача певної суми знань, але й як формування наукового світогляду. Викладач повинен таким чином викладати матеріал, щоб студент включився у процес пошуку відповіді на поставленні запитання. Саме такий метод викладання для стимуляції позитивної мотивації використовують викладачі нашої кафедри.

На сучасному етапі розвитку суспільства, для виклику зацікавленості студентів до навчання, якісне викладання дисципліни не можливо без застосування інформаційних технологій. На кафедрі медичної біології подання лекційного матеріалу здійснюється мультимедійно, що робить лекційний матеріал більш наглядним, цікавим. Це посилює мотивацію студентів та відповідно дозволяє підвищити якість навчального процесу. Мультимедійна презентація є сучасним та ефективним засобом для подання навчального матеріалу лекції у вигляді впорядкованого, взаємопов'язаного комплексу зорових образів, тексту, відео та аудіофрагментів. У студентів, при застосуванні мультимедійних засобів, задіяні різні канали сприйняття інформації з оточуючого середовища. На нашу думку такі сучасні технології підвищують мотивацію до навчання, що відповідно підвищує якість навчального процесу.

Для роботи студентів на практичних заняттях викладацький колектив нашої кафедри склав та видав типографським способом альбоми, навчальні посібники з тестовими завданнями. Альбоми та навчальні

посібники видані на якісному папері, форматом А4, що сприяє позитивному ставленню до розглядання матеріалу та роботі в таких виданнях. В альбомах подані теми практичних занять, питання до них та завдання, які необхідно виконати, тобто студент може бачити необхідний обсяг робіт на кожне заняття для отримання позитивної оцінки, а підпис викладачем протоколу заняття стимулює студента до якісного її виконання. У навчальних посібниках подана в стислому обсязі вся необхідна інформація до теми кожного заняття, а також тестові завдання різних рівнів складності, ситуаційні та типові задачі. Це дає змогу систематизувати знання студентів, полегшує сприйняття теорії, підкріплюючи її вирішенням тестів та задач. Якісне подання матеріалу викликає позитивну мотивацію до вивчення предмету медичної біології.

Кожен викладач нашої кафедри своїм відношенням до студентів, своєю поведінкою, компетентністю, професіоналізмом, вмінням доступно викласти матеріал намагається викликати у студентів бажання вчитися, що стимулює позитивну мотивацію, а отже і якісне отримання знань, що і є метою нашої роботи.

Таким чином, на кафедрі медичної біології для позитивного мотивування студентів до вивчення предмету проводиться ретельна підготовка змісту лекційних та практичних занять, структурування та аргументація матеріалу, вагоме та продумане оформлення заняття при його проведенні, вміле технічне забезпечення, піднесення інформації на високому професійному рівні та дбайливе, уважне ставлення до студентів.

Література

1. Божович Л.И. Изучение мотивации поведения детей и подростков / Л.И. Божович. - М., 1972.
2. Выготский Л.С. Педагогическая психология / [Под. ред. В. В. Давыдова.] - М.: Педагогика, 1991.
3. Ковалёв В.И. Мотивационная сфера личности и ее динамика в процессе профессиональной подготовки / В. И. Ковалёв, В. Н. Дружинин // Психологический журнал. - 1982. - № 6. - Т. 3. - С. 109-113.
4. Маркова А.К. Пути определения уровня сформированности мотивации учебной деятельности / А. К. Маркова // Психодиагностика и школа: тезисы симпозиума. - Таллин, 1980. - 199с.
5. Обуховский К. Галактика потребностей. Психология влечения человека / К. Обуховский. - СПб., 2003. - 296с.
6. Освітні технології: навч.-метод. посібник / [За заг. ред. О.М. Пехоти] - К.: А С К, 2001 - 256 с.
7. Подмазін С. Психологія особистісно-орієнтованого навчання / С. Подмазін, І. Рожнятовська, В. Зоц // Сучасні шкільні технології / Упоряд. - К.: Ред. загальнопед. газ., 2004 - ч.1. - С.50-63.
8. Чирков В.И. Мотивация учебной деятельности / В.И. Чирков - Ярославль, 1991.
9. Щукина Г.И. Мотивация учения / Г.И. Щукина - М.: Научное образование, 1980.
10. John W. Atkinson. An Introduction to Motivation / John W. Atkinson. N.Y.McGraw. - Hill Book Company, 1998. - 405 p.

Summary

MOTIVATIONAL APPROACH TO INSTRUCTION OF THE FIRST-YEAR STUDENTS IN MEDICAL BIOLOGY

Ulanovskaya-Tsyba N.A.

Key words: motivation to learn, purpose of study, basic disciplines, learning process, multimedia.

Medical education is confronted with great demands, especially in teaching of basic discipline. The primary task of medical basic disciplines is to lay the foundation of students' knowledge. Recently the reduction in students' interest in the educational process has been observed, especially among the students of the first year of study, and therefore one of the main problems of a teacher is to streamline the students' consciousness into the educational process. Thus, the main problem is the formation of learning motivation. When directing students at training it is necessary to understand that the process of education at university is a difficult mechanism where many factors interact: wish to obtain highly skilled education, perspectives of future profession, the level of teachers' motivational activity and their expertise and, most importantly, students' motivation level. Hence there is a great task for teachers of medical disciplines to search for new practical approaches which would stimulate development of positive motivation. The main task for teachers of Medical biology department is to prove the importance and necessity of biological knowledge, the possibility of its application in future profession and everyday life; to show students the correlation which unites various facts into the integral picture; to help finding the approach which will help students to understand themselves and the surrounding world, to perceive the value of life.

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

Матеріал надійшов до редакції 1.12.2011 р.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Аветіков Д.С

УДК: 616-089.844

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ШКІРНО-ЖИРОВИХ КЛАПТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ВЕРХНЬОЇ РІТІДЕКТОМІЇ

Аветіков Д.С.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

При проведении пластических реконструктивных и эстетических операций на лице методика вмешательства подразумевает подъем и мобилизацию кожно-жировых лоскутов в разных топографоанатомических областях. К сегодняшнему дню такие величины, как глубина и пределы отслаивания лоскута, остаются эмпирическими зависят от опыта хирурга, который часто ведет к дополнительной деформации в реципиентной зоне и другим осложнениям. Учитывая это, нами были исследованы особенности строения мягкотканых компонентов основных топографоанатомических областей лица, в частности, скуловой, зависимость основных параметров от формы головы, пола и возраста с установлением главных факторов скольжения и сдвига кожно-жировых лоскутов.

Ключевые слова: кожно-жировой лоскут, ангиосомный аутоотрансплантат, скуловая область

При проведенні пластичних реконструктивно-відновлювальних та естетичних операцій на обличчі методика втручання має на увазі підйом та мобілізацію шкірно-жирових клаптів у різних топографоанатомічних ділянках [2, 5]. До сьогоднішнього дня такі величини як глибина та межі відшарування клаптя залишаються емпіричними та залежать від досвіду хірурга, що часто веде до додаткової деформації у реципієнтній ділянці та інших ускладнень [1, 4, 7].

Враховуючи це, нами були досліджені особливості будови м'якотканинних компонентів основних топографоанатомічних ділянок обличчя, залежність основних параметрів від форми голови, статі та віку із встановленням головних чинників ковзання та зсуву шкірно-жирових клаптів. Багато оперативних втручань потребують підйому і мобілізації шкірно-жирових клаптів саме у виличній ділянці [3, 6, 8, 10]. Особливе значення це має при виконванні верхнього «фейсліфтингу», тому саме у цій ділянці виникає багато ускладнень, які пов'язані з глибоким відшаруванням шкіри [3, 9].

Робота є фрагментом теми «Розробка і удосконалення методів діагностики, лікування, реабілітації і профілактики вроджених і набутих захворювань, де

фектів і деформацій щелепно-лицевої ділянки», яка виконується на кафедрі хірургічної стоматології та ЩЛХ з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї, номер державної реєстрації 0105U004081.

Метою дослідження було вивчення будови шкіри виличної ділянки стосовно до підйому та мобілізації шкірно-жирових клаптів та аутоотрансплантатів.

Матеріали та методи дослідження

Нами було виготовлено 420 реконструйованих гістотопографічних препаратів виличної ділянки. Отримані препарати вивчалися за допомогою дослідницького мікроскопа МІН-8 при різних збільшеннях об'єктиву (від 3,5-х до 60-х). Морфометрію проводили за допомогою окулярної лінійки, значення шкали якої визначали по об'єкт мікрометру. Широко використовували методи реконструкції анатомічних структур за серійними мікрофотографіями.

Результати та їх обговорення

Загальна товщина препаратів, що були узяті в проекції скроневого відростку, складала від 3500 до 4100 мкм. Нами виявлено залежність цієї величини від форми голови (табл. 1).

Таблиця 1
Загальна товщина препаратів виличної ділянки в залежності від форми голови

Форма голови	Доліхо-цефалічна	Мезо-цефалічна	Брахі-цефалічна
Загальна товщина, мкм	3750 \pm 250	3830 \pm 350	3890 \pm 220

Залежність загальної товщини препаратів від статі та віку людини показано у таблиці 2.

Таблиця 2
Загальна товщина препаратів виличної ділянки в залежності від віку та статі

Вік, р.	15-21		22-26		27-40		41-50		51-65	
	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.
Загальна товщина, мкм	3650 \pm 150	3610 \pm 110	3780 \pm 260	3650 \pm 240	3910 \pm 280	3820 \pm 280	3950 \pm 150	3830 \pm 270	3750 \pm 350	3680 \pm 380

Товщина епідермісу варіабельна і в середньому складає 95-120 мкм і залежала від параметрів, що були досліджені нами (табл. 3, 4).

Таблиця 3
Товщина епідермісу препаратів виличної ділянки в залежності від форми голови

Форма голови	Доліхо-цефалічна	Мезо-цефалічна	Брахі-цефалічна
Товщина епідермісу, мкм	105 \pm 10	109 \pm 15	110 \pm 10

Залежність цього показника від статі та віку людини наведено в таблиці 4.

Таблиця 4
Товщина епідермісу препаратів виличної ділянки в залежності від віку та статі

Вік, р.	15-21		22-26		27-40		41-50		51-65	
	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.
Товщина епідермісу, мкм	104 \pm 10	100 \pm 5	105 \pm 10	100 \pm 10	110 \pm 10	105 \pm 10	108 \pm 12	105 \pm 10	105 \pm 10	103 \pm 13

На усіх препаратах чітко спостерігалися сосочковий та сітчастий шари дерми. Сосочковий шар представлений сплюсненими сосочками довжина яких коливалася від 30 до 50 мкм. Максимальна відстань між ними 35-40 мкм, 20-25 мкм. Деякі ділянки, особливо у проекції лобово-виличного шва сосочків не мали. Сіт-

частий шар представлений добре розвиненими, але компактно розташованими, пучками волокон.

Товщина дерми коливалася від 1300 до 1600 мкм. Залежність товщини дерми від форми голови показано у таблиці 5.

Таблиця 5
Товщина дерми препаратів виличної ділянки в залежності від форми голови

Форма голови	Доліхо-цефалічна	Мезо-цефалічна	Брахі-цефалічна
Товщина дерми, мкм	1450 \pm 150	1470 \pm 130	1480 \pm 115

Залежність цього показника від статі та віку людини показано в таблиці 6.

Таблиця 6
Товщина дерми препаратів виличної ділянки в залежності від віку та статі

Вік, р.	15-21		22-26		27-40		41-50		51-65	
	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.
Товщина дерми, мкм	1370 \pm 70	1350 \pm 50	1460 \pm 110	1420 \pm 120	1490 \pm 110	1450 \pm 150	1470 \pm 130	1420 \pm 120	1410 \pm 110	1390 \pm 90

По зрівнянню з попередньою топографоанатомічною ділянкою підшкірно-жирова клітковина більш щільна і поділена тяжами сполучної тканини, товщиною 250-300 мкм, що йдуть від дерми. Вказані тяжи

вплітаються у фасцію, що розташована на скроневому м'язі. Товщина підшкірної жирової клітковини варіює від 240 до 350 мкм (табл. 7).

Таблиця 7
Товщина гіподерми препаратів виличної ділянки в залежності від форми голови

Форма голови	Доліхо-цефалічна	Мезо-цефалічна	Брахі-цефалічна
Товщина гіподерми, мкм	260 \pm 20	305 \pm 35	310 \pm 40

Залежність цього показника від статі та віку людини показано в таблиці 8.

Таблиця 8
Товщина гіподерми препаратів виличної ділянки в залежності від віку та статі

Вік, р.	15-21		22-26		27-40		41-50		51-65	
	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.
Товщина гіподерми, мкм	250 +- 10	250 +- 10	265 +- 25	255 +- 15	290 +- 40	280 +- 40	310 +- 40	300 +- 45	280 +- 40	270 +- 30

На деяких препаратах (12% від загальної кількості препаратів) виявляються ознаки, що характерні для привушно-жувальної ділянки, а саме: відрогі дерми, що переходять в підшкірну жирову клітковину, стають більш рихлими, при розтягуванні шкіри і всього комплексу тканин, що розташовані під нею, між жировими дольками з'являються вільні проміжки, розміри проміжків відповідають довжині сполучнотканинних перемичок, що з'єднують сусідні жирові дольки.

Товщина поверхневої фасції варіювала від 250 до 400 мкм обплітаючи пучки орбікулярного м'язу. Частіше виявлялися пучки овальної форми (78% препаратів). Рідше – клиноподібної форми (22% препаратів). Глибше спостерігався тонкий шар поверхневої фасції товщиною від 80 до 110 мкм, під яким знаходиться шар нервових гілочок лицевого нерву під якими виявлена оформлена фасціальна пластинка. Товщина її коливалася від 520 до 610 мкм.

Таким чином, при плануванні хірургічного втручання необхідно враховувати весь комплекс структурних і функціональних особливостей ділянки у якій проводиться пластика: конструкцію органного судинного русла і стан регіонарної гемо- і лімфоциркуляції, збереження периферичних нервів, будову сполучнотканинних структур, що деформуються. Будова м'якого остову обличчя людини підпорядкована тим же загальним закономірностям формування і функціонування сполучнотканинних структур, які описані стосовно інших ділянок тіла.

Висновки

1. Нам представляється доцільним розділити всі сполучнотканинні утворення голови на структури з переважно опорною функцією і переважно динамічною функцією. Розуміючи всю умовність подібної класифікації, ми вважаємо, що вона може бути корисна як з позиції клінічної і функціональної анатомії, так і з позиції пластичної реконструктивно-відновлювальної та естетичної хірургії.

2. У виличній ділянці спостерігається фасціальний тип оболонок, що ковзають. Це треба обов'язково

враховувати при підйомі та мобілізації шкірно-жирових клаптів та аутотрансплантатів у ділянці, що була досліджена.

В подальших дослідженнях планується вивчення і деталізація фіброархітектоніки тканин скроневої та привушно-жувальної ділянок щодо підйому та мобілізації шкірно-жирових клаптів та аутотрансплантатів.

Література

1. Богатов В. В. Современные способы коррекции мягких тканей лица и шеи / Богатов В. В., Клестова Е. Л., Приходько И. Е. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 127 с.
2. Вавилов В. Н. Частота и причины осложнений у больных при ликвидации обширных изъянов на голове и шее лоскутами с осевым кровоснабжением / В. Н. Вавилов, Ч. Ю. Баскаев, Н. В. Калауцкий // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2005. – № 3. – С. 46–47.
3. Возрастные изменения кожи / А. В. Дирш, Е. Е. Фаустова, К. Е. Авдошенко [и др.] // Актуальные вопросы пластической, эстетической хирургии и дерматокосметологии. – 2004. – № 1. – С. 53.
4. Голубков Н. А. Реабилитация в клинике пластической хирургии / Н. А. Голубков, А. Е. Сорокина // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2004. – № 4. – С. 63–64.
5. Лапутин Е. Б. Мастер-класс пластического хирурга / Лапутин Е. Б. – М.: Косметик интернешнл форум, 2007. – 303 с.
6. Ниамту Дж. III Минимально инвазивная косметическая хирургия лица / Дж. Ниамту III, Р. Хора. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 256 с.
7. Пластическая реконструктивная хирургия лица / [под ред. А. Д. Пейпла]. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2007. – 391 с.
8. Сэдик Н. Косметическая хирургия кожи / Сэдик Н., Лоуренс Н., Мой Р. – М.: МЕДпресс, 2009. – С. 20–41, 111–140.
9. Oxlund H. The role of elastin in the mechanical properties of skin / H. Oxlund, J. Manschot, A. Viidik // J. Biomechanics. – 1988. – V. 21, № 3. – P. 276.
10. Santoni-Rugiu P. A history of plastic surgery / P. Santoni-Rugiu, J. P. Sykes. – Germany: Springer, 2007. – 395 p.

Summary

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF STRUCTURE OF DERMIC-FATTY SHREDS DURING REALIZATION OF OVERHEAD FACE LIFT

Avetikov D.S.

Key words: dermic-fatty shred, angiosome autotransplantat, zygomatic area.

During the leadthrough of plastic and aesthetically beautiful operations on face the method of interference implies getting up and mobilization of dermic-fatty shreds in different topografoanatomical areas. To the today's bottom such sizes as depth and limits of removing a layer by the layer of shred remain empiric after depend on experience of surgeon which often conduces to additional deformation in a recipient area and other complications.

Taking into account it, the features of structure of components of basic topografoanatomical areas of person were investigational by us, in particular, zygomatic, dependence of basic parameters on the form of head, floor and age with establishment of main factors of sliding and change of dermic-fatty shreds.

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

Матеріал надійшов до редакції 12.09.2011 р.

© Беловол А.Н.

УДК 616.12-008.64 : 615

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ β -БЛОКАТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Беловол А.Н.

Харьковский национальный медицинский университет

В огляді проведений докладний аналіз рекомендацій Європейського товариства кардіологів, Американської колегії кардіологів і Американської асоціації кардіологів (ACC/AHA) і Асоціації кардіологів України по застосуванню бета-адреноблокаторів у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Відмічено, що призначення бета-адреноблокаторів додатково до стандартної терапії є основою лікування всіх пацієнтів із стабільною ХСН з систолічною дисфункцією лівого шлуночка за відсутності протипоказань. Найважливішою умовою забезпечення безпеки застосування бета-адреноблокаторів при ХСН є дотримання встановленого порядку їх використання.

Ключові слова: β -адреноблокатори, хронічна серцева недостатність, лікування, рекомендації по використанню

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что β -блокаторы (БАБ) оказывают благоприятное влияние на клиническое течение, улучшают функцию левого желудочка (ЛЖ), снижают заболеваемость и смертность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) разной степени тяжести и должны рассматриваться у данной категории больных в качестве стандартного лечения. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) [1] и Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов (ACC/AHA) [2] и Ассоциации кардиологов Украины [3] подчеркивается, что БАБ, являясь препаратами 1-ой линии для всех больных (II–IV функционального класса по NYHA) со стабильной ХСН ишемической и неишемической этиологии и снижением фракции выброса ЛЖ, на фоне стандартного лечения, включающего диуретики и ингибиторы АПФ, за исключением тех больных, которым БАБ противопоказаны (степень доказанности А, класс рекомендаций I). Вместе с тем в рекомендациях ACC/AHA [4] БАБ входят в перечень препаратов, назначаемых на стадии А, то есть пациентам не имеющим структурных изменений сердца или симптомов сердечной недостаточности, но с высоким риском развития сердечной недостаточности в связи с наличием факторов риска, таких как ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, влияние кардиотоксических препаратов, чрезмерное употребление алкоголя, хроническая ревматическая болезнь или с наличием в анамнезе кардиомиопатии. Вместе с тем дискуссионным остается вопрос о целесообразности применения БАБ в качестве антигипертензивной терапии [5,6].

Тяжесть декомпенсации, пол, возраст, уровень исходного давления (естественно, если систолическое артериальное давление (АД) исходно больше 90 мм рт.ст.) и исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) не играют самостоятельной роли в определении противопоказаний к назначению БАБ. Хотя эффект от лечения более выражен у больных с исходной тахикардией (более 80 уд/мин) и достаточно высоким АД (систолическое более 100 мм рт.ст.) (степень доказанности В). При обычных клинических ситуациях БАБ должны применяться только дополнительно к ингибиторам АПФ, и у больных, у которых достигнута стабилизация состояния. Важно помнить, что

БАБ не относятся к числу средств «скорой помощи» и не могут выводить больных из состояния декомпенсации и гипергидратации [7]. В редких клинических ситуациях (преобладание выраженной тахикардии при невысоком АД, когда сочетание ингибитора АПФ и БАБ затруднено) можно начать терапию с β 1-адреноблокатора бисопролола с последующим присоединением ингибитора АПФ (степень доказанности В) [8]. Наиболее оправдан такой порядок лечения при низкой исходно фракции выброса ЛЖ <28 % (степень доказанности В). Конечная цель в любом случае - максимально быстрый перевод больных с ХСН на комбинацию ингибитора АПФ плюс БАБ [9].

Все источники рекомендуют применять для лечения больных ХСН один из трех β -адреноблокаторов, доказавших свою эффективность в крупных рандомизированных исследованиях: бисопролол или метопролола сукцинат замедленного высвобождения (SR/XL), которые селективно блокируют β 1-адренорецепторы, или карведилол, который блокирует α 1-, β 1-, β 2-адренорецепторы и имеет свойства антиоксиданта и антипролиферативного средства (степень доказанности А, класс рекомендаций I) [2,10,11]. Следует подчеркнуть, что применение атенолола и метопролола тартрата для лечения больных ХСН противопоказано (степень доказанности А) [12].

Кроме вышеперечисленных трех β -адреноблокаторов, ESC [1] и Ассоциация кардиологов Украины [3] рекомендуют для лечения больных ХСН небиволол (степень доказанности А, класс рекомендаций I). Рекомендации ACC/AHA [2] не включают небиволол в список препаратов, рекомендуемых для лечения ХСН.

Авторы рекомендаций ESC [1] и ACC/AHA [2] обращают внимание, что не проводилось исследований, рассматривающих вопрос, является ли благоприятное влияние карведилола на выживаемость большим, чем влияние метопролола сукцината, при использовании обоих препаратов в целевых дозах. То есть преимущество какого-либо одного из предлагаемых трех БАБ в настоящее время не доказано [10,11]. Авторы российских рекомендаций отмечают, что препаратом выбора при нетяжелом хроническом бронхите у больных ХСН является бисопролол (степень доказанности С), а при сахарном диабете 2-го типа – карведилол, который в отличие от других БАБ улучшает

чувствительность периферических тканей к инсулину (степень доказанности А) [12].

БАБ оказывают у женщин столь же выраженный эффект по снижению смертности, как и у мужчин (мета-анализ исследований CIBIS-II, MERIT-HF, BEST, COPERNICUS, US Carvedilol HF, а также данные исследования CIBIS-III, SENIORS) [13].

Практические рекомендации по использованию β-блокаторов при хронической сердечной недостаточности

Кому показана терапия β-блокаторами?

- Всем пациентам со стабильной ХСН и фракцией выброса ЛЖ $\leq 40\%$.

- При отсутствии противопоказаний (симптоматическая гипотония или брадикардия, бронхиальная астма).

Когда начинать терапию?

- Пациенты должны находиться на терапии ингибиторами АПФ (при отсутствии противопоказаний) или на лечении антагонистами рецепторов ангиотензина II (первый выбор – кандесартан).

- Пациенты должны находиться в относительно стабильном состоянии без внутривенной инотропной поддержки, без признаков выраженных застойных явлений на подобранных дозах диуретиков.

- У стабильных пациентов в стационаре или амбулаторно.

- Анализ терапии. Избегать назначения верапамила, дилтиазема, антиаритмических препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов.

β-блокаторы

- Карведилол, бисопролол, метопролола сулкат или небиволол [1,3]

Принципы терапии β-блокаторами:

- Лечение БАБ при ХСН должно начинаться осторожно, начиная с 1/8 терапевтической дозы, которая показана в таблице 1 как начальная.

- Дозы увеличиваются медленно (при условии хорошей переносимости терапии не чаще раза в две недели, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении артериального давления – раз в месяц) до достижения оптимальной, указанной как целевая.

- Как и в случае с ингибиторами АПФ, необходимо помнить, что у каждого больного – своя оптимальная дозировка БАБ.

- Большинство пациентов, получающих БАБ, могут начинать лечение и наблюдаться в амбулаторных условиях.

Таблица 1.
Ориентировочная схема титрования БАБ у больных ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ [3]

Препарат	Начальная доза, кратность приема в сут, мг	Ориентировочные суточные дозы на этапах титрования, кратность приема в сут, мг	Целевая доза, кратность приема в сут, мг	Общий период титрования
Бисопролол	1,25 мг × 1 р.	2,5-3,75-5-7,5-10 (в 1 прием)	10 мг × 1 р.	От нескольких нед. до нескольких мес.
Карведилол	3,125 мг × 2 р.	12,5-25-37,5-50* (в 2 приема)	25 мг × 2*	
Метопролола сукцинат CR/XL	12,5 мг × 1 р.	25-50-100-150-200 (в 1 прием)	200 мг × 1 р.	
Небиволол	1,25 мг × 1	2,5-5-7,5-10 (в 1 прием)	10 мг × 1 р.	
* - У некоторых пациентов при адекватной переносимости возможно дальнейшее увеличение суточных доз до 75 мг (37,5×2 р.) та 100 мг (50 мг × 2 р.)				

В начале терапии и в процессе титрования могут развиваться преходящие нарушения: гипотония, брадикардия и / или ухудшение сердечной недостаточности, что требует своевременного их выявления и устранения. С этой целью целесообразно придерживаться следующей тактики:

- контроль за симптомами сердечной недостаточности, признаками застоя жидкости, уровнем АД, ЧСС;

- при нарастании симптомов сердечной недостаточности в первую очередь следует увеличивать дозу диуретиков и (если возможно) ингибиторов АПФ;

- при неэффективности этой меры - временное снижение дозы БАБ. После стабилизации состояния терапия БАБ возобновляется, вновь начиная со стартовой дозы;

- при развитии гипотонии следует уменьшить дозу вазодилаторов; только при неэффективности этой меры показано временное снижение дозы БАБ (до стабилизации АД);

- при возникновении брадикардии следует уменьшить дозу или прекратить прием препаратов, урежающих ЧСС; при необходимости возможно временное снижение дозы БАБ либо их полная отмена в случае крайней необходимости;

- по достижении стабильного состояния всегда старайтесь возобновить лечение и / или продолжить титрование дозы БАБ.

Если при декомпенсации ХСН пациент нуждается в инотропной поддержке, то средством выбора следует считать сенситизаторы кальция (левосимендан), поскольку их гемодинамические эффекты не зависят от степени блокады β-адренорецепторов.

В случаях обострения ХСН на фоне длительного приема БАБ, следует попытаться оптимизировать другую терапию (диуретики, ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды), снизить дозу БАБ, избегая его полной отмены. Отмена БАБ может приводить к ухудшению течения ХСН, поэтому должна производиться лишь при невозможности продолжить лечение, по принципам указанным выше [14]. После стабилизации состояния, лечение БАБ должно быть возобновлено, начиная с меньших доз [15].

Побочные эффекты БАБ

В рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирована в целом хорошая переносимость БАБ при ХСН (табл.2). Побочные эффекты при лечении БАБ были связаны с блокадой адренергических рецепторов и включали головокружение, брадикардию и гипотензию. Головокружение чаще возникало на начальном этапе терапии и в период коррекции доз и обычно исчезало спонтанно или после адаптации сопутствующей терапии.

Таблица 2.
Частота побочных эффектов β -адреноблокаторов [16]

Побочный эффект	Группа	Исследование			
		US Carvedilol	CIBIS-II	MERIT-HF	COPERNICUS
Депрессия, %	ББ	0,3	0	0,05	нд
	Плацебо	0,3	0,8	нд	нд
Усталость, %	ББ	23,9	6,6	1,0	нд
	Плацебо	22,4	1,5	0,7	нд
Головокружение, %	ББ	32,4	2,9	1,8	23,1
	Плацебо	19,2	3,8	1,0	16,8
Брадикардия, %	ББ	8,8	0,4	1,5	11,8
	Плацебо	0,9	0	0,4	3,2
Ухудшение СН, %	ББ	16,0	12,0	3,9	28,1
	Плацебо	21,0	18,0	5,8	33,6

Сокращения: ББ – β -адреноблокатор; нд – нет данных.

При развитии побочных эффектов рекомендуется [1]:

- В случае появления артериальной гипотензии необходимо снизить дозировку других гипотензивных препаратов (кроме ингибиторов АПФ / антагонистов AT_1 -рецепторов), например диуретиков и нитратов. Бессимптомная гипотензия не требует вмешательства.

- При ухудшении течения ХСН – следует увеличить дозу диуретиков (зачастую временно) и по возможности продолжить терапию БАБ (при необходимости – в более низкой дозировке).

- Выраженная брадикардия – необходимо провести электрокардиографию (или постоянное наблюдение в амбулаторных условиях) для исключения блокады. Прекратить прием сердечных гликозидов. Дозировка БАБ должна быть уменьшена или отменена.

Противопоказания к назначению БАБ при ХСН:

- Бронхиальная астма и тяжелая патология бронхов

- Симптомная гипотония

- Синусовая брадикардия (< 50 уд/мин)

- Нарушения проводимости: атриовентрикулярные блокады II и III степени, синдром слабости синусового узла (при отсутствии постоянного кардиостимулятора),

- Тяжелый облитерирующий эндартериит.

Наличие хронического бронхита, осложняющего течение ХСН, не является абсолютным противопоказанием к назначению БАБ. Во всех случаях необходимо сделать попытку к их назначению, начиная с малых доз и придерживаясь медленного титрования. Лишь при обострении симптомов бронхообструкции на фоне лечения БАБ от их применения придется отказаться. Средством выбора в такой ситуации является использование высокоселективного β_1 -блокатора биспролола [17].

Общепринятого критерия «порогового» уровня систолического АД, при котором БАБ не назначают или отменяют, не существует [18]. Так, в исследовании COMET [19] при ХСН III-IV функционального класса по NYHA критерием исключения было систолическое АД в покое < 85 мм рт.ст. В итальянском observational исследовании BRING-UP [20] «в реальной жизни» БАБ не назначали при систолическом АД \leq 90 мм рт.ст., что отмечено у 9% больных ХСН.

При этом следует отметить факт отсутствия существенного влияния терапии БАБ на уровень АД у больных с ХСН [18]. По данным офисных измерений си-

столического АД в ходе лечения БАБ в крупных исследованиях, у больных с ХСН оно или совсем не изменялось, или снижалось на 1-3 мм рт.ст. Так, в исследовании MERIT-HF [13] снижение систолического АД в группе метопролола составило в среднем 2 мм рт.ст., а в группе плацебо – 3-5 мм рт.ст. При этом артериальная гипотензия была причиной отмены лечения у 0,7% больных, получавших метопролол, и у 0,2% больных группы плацебо. В исследовании COMET [21] снижение систолического АД составило в группе карведилола 3,8 мм рт.ст., а в группе метопролола – 2 мм рт.ст. По данным итальянского observational исследования BRING-UP [20], вследствие артериальной гипотензии БАБ были отменены у 3% больных с ХСН, причем с такой же частотой они были отменены по желанию больных.

При исходной склонности к брадикардии или ее развитии в начале титрования БАБ необходимо рассмотреть возможность синдрома слабости синусового узла для своевременной имплантации электрокардиостимулятора, что позволит проводить терапию БАБ [18]. Абсолютная величина снижения ЧСС при лечении БАБ, по данным крупных многоцентровых исследований CIBIS II [22], MERIT-HF [13], COMET [21] и др. составляет 10-14 в 1 минуту.

При сочетании ХСН и сахарного диабета 2 типа назначение БАБ абсолютно показано. Все положительные свойства препаратов этого класса полностью сохраняются. Препаратом выбора в таких ситуациях является карведилол, который в отличие от всех других БАБ даже улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину (степень доказанности A) [23].

Лекарственные взаимодействия.

БАБ совместимы с большинством лекарственных средств, используемых в кардиологии. Вместе с тем описаны как фармакокинетические, так и фармакодинамические взаимодействия между БАБ и другими лекарственными средствами [24]. Всасывание БАБ уменьшается на фоне приема холестирамина, солей алюминия. Фенитоин, рифампицин, фенobarбитал и родственные им препараты, алкоголь, а также вещества табачного дыма вызывают индукцию печеночных ферментов, что может привести к снижению сыровоточных концентраций β -адреноблокаторов с преимущественно печеночной элиминацией. Сбалансированный клиренс биспролола обуславливает его большую безопасность при сопутствующих нарушениях функции печени и почек и низкую вероятность

взаимодействия препарата с другими лекарственными препаратами (циметидином, хлорпромазином, барбитуратами, фенитоином, рифампицином и др.) [25].

Гидралазин повышает биодоступность пропранолола и метопролола, снижая печеночный кровоток. В свою очередь, БАБ могут снижать клиренс лидокаина.

Следует отметить взаимное усиление влияний на проводящую систему сердца БАБ и антагонистов кальция (верапамил, дилтиазем), или различных антиаритмических препаратов. Среди клинически значимых лекарственных взаимодействий карведилола при ХСН следует отметить повышение (на 14-16 %) концентраций дигоксина в плазме крови, в связи с чем пациентам, получающим этот сердечный гликозид, в момент назначения карведилола, коррекции его дозы или отмены рекомендуется более тщательный мониторинг концентраций дигоксина в крови [26].

Наблюдаются аддитивные эффекты на артериальное давление между БАБ и другими антигипертензивными средствами

Таким образом, назначение БАБ в сочетании со стандартной терапией является основой лечения всех пациентов со стабильной ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ при отсутствии противопоказаний. Важнейшим условием обеспечения безопасности применения БАБ при ХСН является соблюдение установленного порядка их использования.

Литература

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / Task Force Members, K.Dickstein, A.Cohen-Solal, G. Filippatos et al. // Eur. Heart J.- 2008.- Vol. 29(19).- P.2388-2442
2. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation / M.Jessup, W.T.Abraham, D.E.Casey et al.// J. Am. Coll. Cardiol.- 2009.- Vol. 53(15).- P.1343 - 1382.
3. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих / Л.Г.Воронков, К.М.Амосова, А.Е. Барій та ін. // Київ.- 2009.- С.4-22.
4. Rheumatoid disease and the heart: from epidemiology to echocardiography / G.S.Bhatia, M.D.Sosin, K.A.Grindulis et al. // Expert Opin. Investig. Drugs.- 2005.- Vol.14(1).- P.65-76.
5. Ventura H.O. Benefits of inpatient initiation of β -blockers // Am. Heart J.- 2004.- Vol.148(6).- P.944-950
6. Pedersen M.E., Cockcroft J.R. The vasodilatory β -blockers /H.O.Ventura // Curr. Hypertens. Rep. -2007.- Vol.9(4).- P.269-277
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / Ю.Н.Беленков, Ю.А.Васюк, А.С. Галявич и др. // Сердечная недостаточность.- 2010.- Т.11.- №1.- С.3-62.
8. Clinical effects of initial 6 months monotherapy with bisoprolol versus enalapril in the treatment of patients with mild to moderate chronic heart failure. Data from the CIBIS III Trial / D.Dobre, D.J.van Veldhuisen, M.A.Goulder et al. // Cardiovasc. Drugs. Ther.- 2008.- Vol.22.- P.399-405.
9. Эналаприл против Карведилола. Соавнительное рандомизированное исследование у больных с хронической сердечной недостаточностью (ЭКСТАЗ) / Ю.Н.Беленков, В.Ю.Мареев, А.А.Скворцов и др. // Сердечная недостаточность.- 2001.- №2 (2).- С.84-91.
10. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 / K.Dickstein, A.Cohen-Solal, G.Filippatos et al. // Eur. Heart J.- 2008.- Vol29.- P.2388-2442.
11. Krum H. The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005)./ H. Krum // Eur. Heart J. - 2005.- Vol. 26.- P.2472.
12. Klapholz M. β -blocker use for the stages of heart failure // Mayo Clin. Proc.- 2009.- Vol. 84 (8).-P. 718-729.
13. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure. Analysis of the experience in Metoprolol Extended-release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF) / J.K.Ghali, I.L.Pina, S.S.Gottlieb et al. // Circulation.- 2002.- Vol. 105.- P.1585-1591.
14. Long-term beta blockade in dilated cardiomyopathy: effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol / F.Waagsrein, K.Caidahl, I.Wallentin et al. // Circulation.- 1989.- Vol.- 80 (3).- P.551-563.
15. Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic / W.A.Gattis, C.M.O'Connor, J.D.Leimberger et al. // Am J Cardiol. - 2003.- Vol.91 (2).- P.169-174.
16. Gheorghiade M. Beta-blockers in chronic heart failure / M.Gheorghiade, W.Colucci, K.Swedberg // Circulation.- 2003.- Vol.107.- P.1570-1575.
17. Long-term treatment of angina pectoris with bisoprolol or atenolol in patients with chronic obstructive bronchitis: a randomized, double-blind crossover study / P.Dorow, S.Thalhofer, H.Bethge et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol.- 1990.- Vol.16 Suppl.5.- P.S36-S44.
18. Амосова Е.Н. Роль β -адреноблокаторов в современном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.Н.Амосова // Therapia. Укр. Медич. Вісник.- www.Therapia.com.ua
19. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET / W.J.Remme, C.Torp-Pedersen, J.G.Cleland et al. // J Am Coll Cardiol. -2007.- Vol.49(9).- P.963-971
20. Funk-Bretano C. Beta-blockade in CHF: from contraindication to indication / C. Funk-Bretano // Eur. Heart J.- 2006.- Vol.8.- Suppl.C.- P.19-27.
21. COMET Investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) / C.Torp-Pedersen, M.Metra, A.Charlesworth et al. // Heart.- 2007.- Vol.93(8).- P.968-973
22. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial / CIBIS II Investigators and Committees. // Lancet.- 1999.- Vol.353.- P.9-13.
23. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes / G.L.Bakris, V.Fonseca, R.E.Katholi et al. // Hypertension.- 2005.- Vol.46 (6).- P.1309-1315.
24. Blaufarb I. Beta-blockers: drug interactions of clinical significance / I.Blaufarb, T.M.Pfeifer, W.H.Frishman // Drug Safety.- 1995.-Vol.13.-P.359-370.
25. Преимущества комбинированной терапии гипертонической болезни: свободные и фиксированные комбинации ингибитора АПФ и диуретика / Д.В.Преображенский, Т.М.Стеценко, Е.В.Тарыкина и др. // Consilium Medicum.- 2006.- Т.8.-N 5.
26. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н.Беленков, В.Ю.Мареев, Ф.Т.Агеев / М.:ГЭОТАР.- Медиа, 2006.- 432 с.

Summary

PRINCIPLES OF β -BLOCKERS PRESCRIPTION BY CHRONIC HEART FAILURE

A.N.Bilovol

Key words: beta-blocking agents, chronic heart failure, treatment, guidelines

In the review the detailed analysis of recommendations of the European society of cardiologists, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACC/AHA) and Association of cardiologists of Ukraine on beta-blocking agents in heart failure (HF) is considered. It is marked, that the use beta-blocking agents in combination to standard therapy is a basis of treatment of all patients with stable HF with systolic dysfunction left ventricular at the absence of contraindications. The major condition of beta-blocking treatment safety in HF is observance of the established order of its use.

Kharkov national medical university

Матеріал надійшов до редакції 10.12.2011 р.

Інформація для авторів

З метою дотримання міжнародних правил оформлення, авторам рекомендується ознайомитися з “Єдиними Вимогами до Рукописів для Біомедичних Журналів” на www.icmje.org.

У якості невід’ємної частини процесу публікації, автори, рецензенти і редактори повинні повідомити про будь-які конфлікти інтересів і надати детальну інформацію, підписавши форму Заяви про Службову Етику (www.umsa.edu.ua/journal1red.html) та надіславши її на адресу редакції журналу. Автори рукописів зобов’язані поважати право приватності пацієнта. Перед початком дослідження пацієнт повинен заповнити і розписатися у формі Заяви про Інформовану Згоду (www.umsa.edu.ua/journal1red.html). До статті додається акт експертної комісії про відсутність конфіденційної інформації та направлення установи. В направленні засвідчується, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

Статті публікуються українською, російською або англійською мовами. Авторський оригінал подається у двох примірниках, що складаються із основного тексту (стаття – 15 сторінок, огляд – 20 сторінок, коротке повідомлення – 7 сторінок); списку літератури (статті – до 20, огляди – до 50, короткі повідомлення – до 15 джерел); таблиць; ілюстрацій (не більше 4); назв рисунків; анотацій українською, російською та англійською мовами (орієнтовно 250 слів), що повинні містити обґрунтування мети, матеріалів та методів, результати дослідження.

На першій сторінці зазначаються: шифр УДК; прізвища авторів, ініціали, наукові ступені та звання; назва статті; установи, де працюють автори, місто; ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті. Назва статті російською, українською та англійською мовами повинна бути стислою і не перевищувати 120 символів. Підзаголовок є прийнятним. Текст статті повинен бути структурований наступним чином: вступ, мета, матеріал і методи, результати та висновок. На останній сторінці тексту власноручні підписи всіх авторів: прізвище, ім’я та по-батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, домашній), за якими редакція буде контактувати із авторами. Подаючи статтю до редакції, автори тим самим підтверджують оригінальність роботи. Це означає, що авторські права або будь-які інші права власності третіх осіб не порушуються. Підписами автори засвідчують, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями. Текст друкується шрифтом не менше 2,8 мм на білому папері через два інтервали, на аркушах формату A4 (210×297 мм), поля з усіх боків по 20 мм. Крім двох роздрукованих копій, матеріал потрібно надати на компакт-диск, текст статті повинен бути у форматі Microsoft Word. Латинські терміни, іншомовні слова повинні бути надруковані курсивом. Тільки загальноновживані скорочення можуть подаватися без пояснення. Скорочення у назві статті не є прийнятними. Всі величини приводяться в одиницях SI, однак допустимими є й інші загальноновживані позначення та одиниці вимірювання (l, min., h, C, Da, cal). Ілюстрації (рисунки, фотографії) повинні бути пронумеровані. Назви рисунків повинні бути надруковані на окремій сторінці. Малюнки повинні бути виконані з використанням інструментів, доступних у текстових редакторах або в Excel. Фотографії повинні бути високоякісними. Таблиці розміщуються на окремих аркушах, нумеруються послідовно, кожна сторінка супроводжується коротким заголовком. Рисунки є доповненням до тексту статті і не повинні повторювати інформації, поданої у рукописі. На звороті рисунків олівцем ставлять їхні порядкові номери, зазначають прізвище першого автора, скорочену назву статті. Список літератури оформлюється на окремих сторінках без скорочень. Автори подаються за абеткою, спочатку джерела кирилицею, потім латиницею. Посилання у тексті позначаються цифрами у [квадратних] дужках. Порядок оформлення списку літератури: для монографій – Прізвище, ініціали. Назва книги. Місце видання: видавництво, рік видання. Кількість сторінок; для журналів – Прізвище, ініціали. Назва статті. Назва журналу. Том, номер. Рік: сторінки, на яких вміщено статтю.

Усі рукописи журналу рецензовані незалежними експертами. Процедура рецензування включає перевірку статті протягом двох тижнів двома спеціалістами, призначеними редакційною радою. Рукопис із рецензією надсилається автору для внесення коректив перед остаточним поданням статті до редакції журналу.

Після публікації статті автори передають авторські права редакції журналу. Редакція залишає за собою право змінювати і виправляти рукопис, однак внесені корективи не повинні змінювати загального змісту та наукового значення статті.

Залучаючи до дослідження пацієнтів, автори несуть відповідальність за виконання етичних стандартів Гельсінкської декларації 1975 із поправками 2005 року. Рукопис повинен містити наступний пункт: “Ми заявляємо, що під час дослідження права пацієнтів були враховані у відповідності до вимог Гельсінкської конвенції”. При виникненні сумнівів щодо відповідності рукопису до вимог Гельсінкської декларації, автори будуть зобов’язані відзвітуватися про сумнівні аспекти дослідження і обґрунтувати підстави свого підходу.

Якщо дослідження виконується без залучення лабораторних тварин, рукопис повинен містити наступний пункт: “Ми заявляємо, що ми не проводимо досліджень на тваринах”. Дослідження, які проводяться на тваринах, повинні відбуватися у відповідності із встановленими інституціональними нормами використання лабораторних тварин. Науковці повинні керуватися принципами гуманного ставлення до тварин, що використовуються в дослідках. Необхідно подати наступну інформацію: вид тварин, генетичний статус: лінія (згідно правил стандартного позначення ліній лабораторних тварин); категорія лабораторних тварин або їх мікробіологічний статус; маса та вік тварин на початку експерименту; карантин або тривалість періоду акліматизації під час перевезення тварин на великі відстані; утримання тварин під час експерименту (параметри мікроклімату, температура, вологість, об’єм повітря, світловий режим, тип клітки, тип підстилки). Автори повинні підтвердити відповідність нормативам утримання та годування тварин (Європейська конвенція по захисту хребтових тварин, що використовуються з експериментальною або іншою метою. – Страсбург, 1986), наявність сертифікату якості, а також повідомити джерело набутих тварин. Необхідно описати всі процедури, які виконуються на тварині, дози препаратів, що вводилися, хірургічні втручання та інші дії, а також відмітити використання при цьому методів анестезії (див. Інформацію про Права Людини і Тварини – www.umsa.edu.ua/journal1red.html).

Ці правила поширюються на всі види рукописів, у тому числі статті, короткі доповіді, коментарі до клінічних випробувань. Рукописи, які не відповідають цим вимогам, будуть повернені авторам для корекції.

Information for authors

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

As an integral part of the publication process, the authors, reviewers and editors are required to confirm whether they have any conflicts of interest to declare, and to provide details of these in the following Conflict of Interest Statement Form (www.umsa.edu.ua/journal1red.html). The authors of the articles will respect the patients' right to privacy. Upon the familiarization with the abovementioned details, the patient must complete the Standard Statement of Informed Consent Form (www.umsa.edu.ua/journal1red.html). The lack of confidential data must be certified by the act of expert committee attached to the article. The referral from the corresponding establishment with the statement that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals must be sent with it as well.

Articles in Ukrainian, Russian or English are accepted for publication in *The Medical and Ecological Problems*. The article is submitted to journal in two copies. The article comprises the text of the research (15 pages for articles, 20 pages for reviews, 7 pages for brief reports); the list of cited literature (20 positions at most for articles; 50 positions at most for reviews; 15 positions at most for brief reports); tables, figures (no more than 4); legends and captions; summaries in Ukrainian, Russian and English (approximately 250 words) providing the arguments in support of the aim of the research, explanation of materials and methods, the results and conclusions.

The first page contains UDC code, author's record (name, initials, scholar degrees, title, the title of the article, institution, city) and keywords – from 5 to 10 words or phrases revealing the content of the article. Title of the paper in Russian, Ukrainian and English should be concise, it must not exceed 120 characters. A subtitle is acceptable. The text of original papers must be divided into paragraphs, including introduction, the aim of the research, materials and methods, results and conclusions. The last page must be manually signed by author(s) of the article, featuring first name, last name and patronymic, address, telephone numbers (office, home) for Editorial office to keep contact with. By submitting a paper to the editor, authors thereby confirm the original form of the articles, which means that the copyright or any other property rights of the third parties are not violated. The author(s) sign the article thereby certifying that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals. The text of the manuscript must be in printing type no less than 2,8 mm, double-spaced, on A4-size sheets (210×297 mm); margins from each side – 20 mm. Along with 2 printed copies, the manuscript is provided in Microsoft Word format on electronic media. Latin notions and foreign words must be typed in italics. Only common abbreviations may be left unexplained. No abbreviations are acceptable in the title. All values are set in SI units; however, other generally used abbreviations and units (l, min., h, C, Da, cal) are also accepted. Figures (drawings, photographs) must be numbered. Figure captions are to be printed on a separate page. Drawings should be prepared using tools available in Word processors or in Excel. Photographs must be of high quality. Tables should be on separate sheets, numbered consecutively and headed by a concise title. Figures are adjuncts to the text and should not repeat material presented therein. On the reverse side of the figures it is necessary to write with a pencil their sequence numbers, name of the first author and the short title of the article. The list of cited literature is provided on a separate page without abbreviations. The authors are stated in alphabetical order, at first the sources in Cyrillic alphabet, then in Roman alphabet. The references in the text are indicated in [square] brackets. The cited works are to be compiled in the following way: for monographies – Name, initials. Book name. Place of publication. Publishing house, year. Total number of pages; for journals – Name, initials. Article name. Abbreviated name of journal. Volume, number: pages containing the article.

The original papers are peer-reviewed. Usually editorial staff chooses two readers who review papers during two weeks. The manuscript with review is sent to authors and after being corrected is delivered to editorial office for final acceptance.

Upon publication of the paper, the authors transfer the copyright to the Editorial office of the journal. The Editorial office reserves the right to alter and correct the manuscript considered for publication in the way that will not change its overall content and value.

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures were performed in accordance with the ethical standards of Helsinki Declaration of 1975 as revised in 2005. Therefore the manuscript must include the following clause: "We declare that during research the rights of patients were taken into consideration according to Helsinki Convention". If doubts for that matter arise, the authors must account for the doubtful aspects of the study and explain the reasons for their approach.

If the research does not presuppose experiments on laboratory animals, the article must include the following statement: "We declare that we do not perform research on animals". When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guides for care and use of laboratory animals were respected. The authors must follow the principles of humane attitude to animals used in experiments. They must submit the following information: type of animals, genetic status: the line (according to standard rules of defining the lines of laboratory animals); the category of laboratory animals or their microbiological status; weight and age of animals at the beginning of the experiment; quarantine or acclimatization period during transportation over long distances; maintenance conditions during the experiment (microclimate parameters, temperature, humidity, air volume, light conditions, cage type, type of bedding material). The authors must prove the compliance with normative standards on animals maintenance and foddering (European Convention for the Protection of vertebral animals used in experiments or other purposes. – Strasbourg, 1986) and provide the information as to the acquisition source of animals, as well as the quality certificate. It is necessary to describe all procedures performed on animals, introduced doses of medications, surgical interventions and other actions, the use of anesthesia methods (See Statement of Human and Animal Rights – www.umsa.edu.ua/journal1red.html).

The abovementioned requirements must apply to all original papers, including original research, brief reports, case reports and also for comments on clinical trials. Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to authors for correction.