

ДОСЯГНЕННЯ **Д** **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ



№ 1
2003

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Академія медичних наук України
Одеський державний медичний університет

Головний редактор

В. М. Запорожан

Редакційна колегія

Ю. І. Бажора, А. І. Гоженко (*заст. гол. редактора*), С. О. Гешелін, М. Я. Головенко,
О. О. Зелінський, О. В. Зубаренко, В. Й. Кресюн (*заст. гол. редактора*),
Л. П. Левицький, О. О. Лосєв, О. О. Мардашко, В. К. Напханюк,
Б. А. Насібуллін, О. О. Свірський (*відповідальний секретар*), А. С. Сон,
В. М. Тоцький, О. А. Шандра

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), Д. Д. Зербіно (Львів),
В. М. Казаков (Донецьк), Г. В. Книшов (Київ), В. М. Коваленко (Київ),
П. Г. Костюк (Київ), Г. Х. Мацука (Київ), О. О. Мойбенко (Київ),
О. Г. Резніков (Київ), Ю. М. Сиволап (Одеса), О. В. Стефанов (Київ),
М. Д. Тронько (Київ), Ю. І. Фещенко (Київ), В. Ф. Чехун (Київ)

№ 1 2003



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал

Адреса редакції:

65026, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(0482) 23-29-63
(0482) 711-72-54
(0482) 20-62-63

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори
Т. М. Ананьєва
А. А. Гречанова
Т. М. Денисюк
Т. В. Мельникова
Р. В. Мерешко
О. М. Фащевська

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет
А. Б. Голяєва
В. М. Попов
Р. О. Рудченко
О. А. Шамшуріна

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський
С. С. Ракул

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Підписано до друку 26.02.2003.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 17,0.
Тираж 300 пр. Зам. 449.

Видано і надруковано видавничо-
поліграфічним комплексом
Одеського державного
медичного університету.
65026, Одеса, Валіховський пров., 2.

ЗМІСТ

ВІТАЄМО НОВИЙ ЖУРНАЛ! 3

Фундаментальні проблеми медицини та біології

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ
СЕЧОВОГО МІХУРА ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧАЕС В УКРАЇНІ
О. Ф. Возіанов, А. М. Романенко, Ш. Фукушіма 4

ФЕРМЕНТНІ СВОЙСТВА МІОГЛОБІНА
І ГЕМОГЛОБІНА
Н. Я. Головенко 11

ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ВТОРИННОЇ
МЕТАБОЛІЧНОЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ
В. М. Запорожан, С. І. Доломатов, Т. Я. Москаленко 16

Нові медико-біологічні технології

ДИСТАНЦИОННАЯ РАДІАЦІОННАЯ
ДИНАМІЧЕСКАЯ ТЕПЛОМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ
ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ
А. И. Гоженко, В. В. Мищенко, В. С. Ветошников 23

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ
ВМЕШАТЕЛЬСТВА: ИЛЛЮЗИЯ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ
В. В. Грубник 28

ПРОГРЕС У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ
ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЛОДА
І НОВОРОДЖЕНОГО
М. Л. Аряев, Н. Л. Мерікова 33

Оригінальні дослідження

БИОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ГЕРМАНИЯ
В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Е. Ф. Шемонаева,
А. Г. Видавская 38

НОВІ ПІДХОДИ ДО ПИТАНЬ ІДЕНТИФІКАЦІЇ
УМОВНО-ПАТОГЕННИХ КОРИНЕБАКТЕРІЙ
ТА МІКОБАКТЕРІЙ
Ю. І. Бажора, В. В. Ніколаєвський, М. М. Чеснокова 45



Одеса
Одеський медуніверситет
2003

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ
ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ
ACHIEVEMENTS OF BIOLOGY AND MEDICINE

| | |
|--|----|
| ДО ПИТАНЬ ВПЛИВУ РАДОНУ НА СТАН ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ, ЩО ПРОЖИВАЄ В УМОВАХ ФОРМУВАННЯ БІОГЕОХІМІЧНИХ АНОМАЛІЙ Л. Г. Засипка, В. О. Колоденко | 49 |
| ПОРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПРОЦЕСЕ РАЗВИТТЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ Б. А. Насибуллин | 55 |
| ВОЗМОЖНОСТИ САНОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ В ОЦЕНКЕ РЕСПИРАТОРНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА В. С. Соколовский, О. Г. Юшковская, Н. А. Романова, И. И. Бондарев, В. С. Владова, В. Ю. Середовская, Н. В. Абрамова | 58 |
| РОЛЬ НИЗЬКОЕНЕРГЕТИЧНОГО ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ У СТИМУЛЯЦІЇ АДАПТОГЕННИХ РЕАКЦІЙ ЗДОРОВОЇ ПЕЧІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ М. А. Андрейчин, А. А. Гудима, В. В. Дем'яненко | 62 |
| ИЗУЧЕНИЕ СИСТЕМЫ ТКАНЕВОЙ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРМОБИЛЬНЫМ СИНДРОМОМ Н. А. Золотарева | 70 |

Огляди

| | |
|--|-----|
| РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РЕФЛЕКТОРНОЙ САМОРЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ А. А. Мойбенко, В. Б. Павлюченко, В. В. Даценко | 72 |
| МОДЕЛІ Й ОСНОВНІ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ХРОНІЧНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ О. А. Шандра, О. А. Кашенко | 80 |
| ЭНДОКРИННЫЕ ДИЗРУПТОРЫ И СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ Сообщение I А. А. Зелинский, Е. О. Воскресенская | 88 |
| РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДІВ У ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ НА ПРИКЛАДІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В. М. Демидов | 96 |
| ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ ФИЗИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ НА АКТИВНОСТЬ МОЗГА Л. С. Годлевский | 104 |

Інформація, хроніка, ювілеї

| | |
|---|-----|
| АМН України 10 років | 109 |
| ЛЮДИНА, ПОКЛИКАНА ЖИТТЯМ До 75-річчя академіка Юрія Ілліча Кундієва | 109 |
| ВЧЕНИЙ ВЕЛИКОГО ХИСТУ Академіку Юрію Панасовичу Зозулі — 75 років | 110 |
| Приглашаем на конференцию | 111 |
| Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України | 112 |
| Правила оформлення статей для журналу «Досягнення біології та медицини» | 113 |

*Рекомендовано до друку Вченою Радою Одеського державного медичного університету
Протокол № 3 від 26 грудня 2002 р.*

Вітаємо новий журнал!



Поздоровляю читачів і майбутніх авторів журналу «Досягнення біології та медицини» з виходом у світ першого номера цього нового видання.

Заснований представниками академічної та галузевої медико-біологічної науки, вищої медичної школи і практичної охорони здоров'я, новий журнал покликаний згуртувати навколо себе вчених, які вивчають проблеми живої матерії, і спрямувати їхні зусилля на досягнення кардинальних позитивних змін в охороні здоров'я людей в Україні, подальший розвиток фундаментальної науки, зближення медицини і біології з іншими природничими науками.

Бажаю всім нових успіхів і досягнень у пізнанні таємниць життя та його збереженні на нашій планеті.

З повагою,

**Президент НАН України
академік Б. Є. ПАТОН**

Головному редактору журналу «Досягнення біології та медицини» академіку АМН України В. М. Запорожану, редакційній колегії, редакційній раді

Шановні колеги! Від імені Президії Академії медичних наук України і від себе особисто поздоровляю вас із виходом першого номера журналу «Досягнення біології та медицини».

Видання нового журналу, безперечно, слід вважати важливою подією в науковому житті країни. Зараз у світі відбувається гуманізація науки і проблемам біології та медицини приділяється велика увага. Ми є свідками визначних досягнень у галузі молекулярної біології, генетики, біофізики, бачимо, як стрімко розвиваються такі нові напрямки, як геноміка, протеоміка, нанобіотехнологія. Все це, зрештою, має слугувати людині. Гадаю, що творче спілкування відомих учених, представників академічної і вузівської науки на сторінках новоствореного журналу сприятиме розвитку наукової думки, здійсненню нових досліджень з метою подальшого прогресу біологічної та медичної науки.

Сьогодні однією з найважливіших проблем є здоров'я народу України. Її розв'язання потребує новітніх медичних технологій, спрямованих на підвищення ефективності діагностики та лікування найбільш поширених захворювань. Ці технології можуть бути створені тільки на основі нових знань у галузі фізіологічних і морфологічних наук, біохімії, фармакології, більш глибокого розуміння причин і механізмів розвитку захворювань. Сподіваюся, що новий журнал сприятиме розвитку теоретичної та клінічної медицини, знайомлячи науковців, лікарів, студентську молоді з останніми досягненнями науки, обговорюючи найбільш актуальні проблеми сучасної біології та медицини.

Щиро бажаю вам успіху у вашій благородній справі, а журналу посісти чільне місце серед провідних європейських видань.

**Президент АМН України
академік О. Ф. ВОЗІАНОВ**



Вельмишановні читачі!

Щиро вітаю вас з виходом першого номера журналу «Досягнення біології та медицини», засновниками якого є Національна академія наук України, Академія медичних наук України та один із провідних закладів вищої медичної школи — Одеський державний медичний університет. Таке об'єднання зусиль знаменує собою одну з рис, притаманних третьому тисячоліттю, — тісний зв'язок між наукою та практикою.

На нашу думку, таке поєднання зусиль дозволить плідно розвивати, удосконалювати охорону здоров'я в нашій державі на базі новітніх медико-біологічних технологій. Науковий обмін думками та інформацією на сторінках нашого журналу, безумовно, прискорить шлях від фундаментальних наукових розробок до лікувальної практики.

Вважаю, що така співпраця науковців, лікарів, викладачів і студентської молоді буде на користь нашій країні й позитивно вплине на здоров'я людей.

Впевнений, що ви разом з нами радієте з цієї нагоди. Бажаю вам нових успіхів у благородній справі служіння народу України!

З глибокою пошаною,

**головний редактор, ректор Одеського медуніверситету,
академік АМН України В. М. ЗАПОРОЖАН**

УДК 616.62-006:614.876

О. Ф. Возіанов, *акад. НАН, АМН України, РАМН*,
А. М. Романенко, *акад. АМН, чл.-кор. НАН України, д-р мед. наук, проф.*,
Ш. Фукушима, *проф.* *

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ СЕЧОВОГО МІХУРА ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧАЕС В УКРАЇНІ

Інститут урології АМН України,

**Медичний університет, м. Осака (Японія)*

Аварія на Чорнобильській атомній електростанції, що сталася у квітні 1986 р., є унікальною не тільки за своїми масштабами як найбільша в історії ядерної енергетики, але й тим, що вперше дозволила вивчати проблему довгострокового впливу малих доз іонізуючого випромінювання на організм людини. Значне підвищення розповсюдженості раку сечового міхура в Україні з 26,2 до 43,3 випадків на 100 тис. населення за період 1986–2001 рр. привернуло до себе увагу світової громадськості [2]. На цей час більш ніж 17 млн людей мешкають на забруднених радіонуклідами територіях України, Росії та Білорусі, піддаючись постійному низькодозовому опроміненню радіонуклідами ^{137}Cs , яке становить близько 90 % внутрішньої радіоактивності людини. Відомо, що радіонукліди ^{137}Cs концентруються в організмі та екскретуються з сечею [3; 4].

Протягом наших попередніх досліджень у значній кількості чоловіків, хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ), які мешкають на забруднених радіонуклідами територіях України, було виявлено численні вогнища дисплазії уротелію, зони раку *in situ* і навіть маленькі уротеліальні

карциноми [5]. У попередніх дослідженнях ми виявили значні порушення регуляції клітинного циклу, що проявлялись у 53 % пацієнтів у вигляді ушкодження ДНК з наявністю специфічних мутацій гена p53: трансцизій G:C на A:T у CpG динуклеотидах у кодоні 245, що були асоційовані зі значним підвищенням рівнів індукованої синтази оксиду азоту (iNOS), циклооксигенази 2 (COX2) та 8-гідрокси-2'-деоксигіанозину (8-OHdG). Це вказувало на поширення розвитку оксидативного стресу в зонах ушкодження уротелію, що пов'язано зі значною надекспресією протеїнів генів p53 та H-ras [5–7]. Але донині ми не мали підтверджених даних про те, що радіонукліди ^{137}Cs самі по собі відіграють значну роль у розвитку постчорнобильських ушкоджень уротелію.

Терміном «малі дози» позначаються фонові дози (0,1–0,5 Гр) іонізуючого випромінювання, нижчі за дози, здатні спричинювати гострі променеві ефекти, що зазвичай призводять до клітинної смерті [8]. Відомо, що низькі дози іонізуючого випромінювання можуть діяти як мітоген і як генератор вільних радикалів, які утворюються внаслідок оксидативних

процесів, та істотно не відрізняються від радикалів, утворених при оксидації у нормі [9]. Останні дослідження довели, що малі дози іонізуючого випромінювання можуть бути не лише промотором і прогресором, але й ініціатором канцерогенезу при їх регулярному та неослабленому впливі [8; 10; 11]. Вже доведено, що вільні радикали кисню та оксиду азоту (NO), а також їхні похідні, являють собою ключові фактори канцерогенезу [12; 13]. Але визначальні механізми, які лежать в основі активації процесів транскрипції та експресії мРНК, що у свою чергу промотують канцерогенні ушкодження уротелію сечового міхура у мешканців забруднених радіонуклідами територій країни, залишаються невідомими.

Існують докази, що вільні радикали кисню можуть бути активаторами і модуляторами факторів транскрипції, впливаючи на їх активність шляхом прямої або опосередкованої активації інших сигнальних каскадів [14]. Так, наприклад, дуже важливим є механізм активації p38 мітогенактивованої протеїнкінази (МАРК), що належить до найбільш ранніх сигнальних механізмів, які запускаються першими під впливом різних

стресорних факторів, у тому числі й іонізуючого випромінювання. Група р38 МАРК належить до суперродина МАРК-кіназ. Типовим представником цієї групи є р38а (ще відома як р38, CSBP або Rk). Діючи як частина механізму ранньої відповіді на стрес, вона індукується такими агентами, як опік, ультрафіолетове опромінення, іонізуюче випромінювання, запалення — тобто агентами, що зупиняють проліферацію та спричиняють клітинну смерть [15; 16]. Останні дослідження продемонстрували, що активація відомого транскрипційного фактора — ядерного фактора — каппа В (NF-κB) також відіграє значну роль у механізмі оксидативного стресу. NF-κB складається з двох великих поліпептидних субодиниць (p50 і p65) та знаходиться в клітині у цитоплазмі в неактивній формі попередника в комплексі з інгібітором каппа В. Стимуляція тригерів спричинює вивільнення субодиниць від інгібітора, переміщення їх із цитоплазми до ядра, де NF-κB приєднується до ДНК і регулює транскрипцію специфічних генів [17–19]. p50/p65 являють собою активні частинки NF-κB — транскрипційного фактора, необхідного для індукції цілої низки генів, залучених до контролю проліферації та апоптозу, отже, канцерогенезу [20; 21]. Існують роботи, що демонструють експресію NF-κB у клітинах-попередниках В-лімфоцитів людини під впливом гамма-випромінювання від ^{137}Cs низькою дозою (1,17 Гр) [22]. Таким чином, механізми і роль у цьому контексті довгострокової (понад 15 років) низькодозової експозиції ^{137}Cs на уротелій сечового міхура людини залишаються невідомими.

У роботі вивчалися морфо- і патогенез хронічного циститу, асоційованого з довгостроковим низькодозовим впливом радіонуклідів ^{137}Cs , під який підпадає велика частина насе-

лення України. Проаналізовано маркери оксидативного стресу — протеїни р38 МАРК та NF-κB в уротелії сечового міхура цих хворих, у яких одночасно проводилося радіометричне вимірювання ^{137}Cs у добовій сечі.

Матеріали та методи дослідження

Пацієнти та зразки тканини сечового міхура

Досліджували біопсійний матеріал сечового міхура 159 чоловіків без клінічних симптомів хвороби сечового міхура, яким було проведено черезміхурову аденомектомію з приводу ДГПЗ, і біоптати сечового міхура 5 жінок, які страждали на хронічний цистит і отримували протизапальну терапію. Біопсійний матеріал сечового міхура фіксували в 10%-му забуференому формаліні та заливали у парафін за загальноновизнаною методикою. Характеристика пацієнтів подана у табл. 1.

До першої групи дослідження увійшли пацієнти, які мешкають на забруднених радіонуклідами територіях України [1], до другої — мешканці Києва. Третя група (контрольна) складалася з мешканців «чистих» районів України, тобто територій, офіційно не визнаних як забруднені радіонуклідами ^{137}Cs , але з можливим хімічним забрудненням, враховуючи те, що сьогодні в Україні наявна складна екологічна ситуація. Радіометричне дослідження добової сечі на вміст радіонуклідів ^{137}Cs проводилося при застосуванні стандартного гамма-радіометра РУБ-01. У всіх пацієнтів проводилося взяття численних біоптатів уротелію сечового міхура: із ділянки шийки та правого і лівого вічків сечоводів. Усього гістологічно досліджено 494 зразки.

Гістопатологія та імуногістохімічне дослідження

Гістологічні зрізи тканини сечового міхура, 4–5 мкм зав-

товшки, забарвлювались гематоксиліном та еозином. Ураження сечового міхура було ідентифіковано згідно з новою міжнародною гістологічною класифікацією пухлин сечового міхура ВООЗ [23]. У 41 хворого (13 пацієнтів першої групи, 19 — другої та 9 — третьої групи, яким проводилося лікування в Інституті урології та нефрології АМН України протягом 1999–2000 рр.) із застосуванням стандартного авідин-біотинового методу (ABC) при використанні Vectastain ABC Elite kit (Vector, Burlingame, CA) проводилися імуногістохімічні дослідження.

Після депарафінізації у ксилені та дегідратації у спиртах серійних зрізів проводилося блокування активності ендогенної пероксидази за допомогою 3%-го розчину перекису водню протягом 5 хв. З метою вивільнення антигену зрізи інкубувалися у цитратному буфері (pH=6,1) в мікрохвильовій печі протягом 30 хв. Неспецифічні зв'язки блокувалися при нанесенні на матеріал протягом 30 хв розчину нормальної сироватки коня у PBS при кімнатній температурі.

Моноклональні антитіла людини проти миші p-p38 (D-8), моноклональні антитіла людини проти миші NF-κB p65 (F-6) у робочому розведенні 1:800 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) та моноклональні антитіла людини проти миші NF-κB p50 (E-10) (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) у робочому розведенні 1:800 наносилися протягом ночі при температурі 4 °C. Всі реакції були проявлені розчином 3'-3'-діамінобензидин тетрахлориду (DAB). Зрізи забарвлювались гематоксиліном. Кожного разу використовувалися позитивний та негативний контролю. Оцінка результатів проводилася сліпим методом двома незалежними патологами. У кожному випадку аналізувалося 12–15 зрізів.

Кількісний аналіз

Оцінка результатів імуногістохімічних (ІГХ) реакцій проводилася напівкількісним методом із визначенням інтенсивності (I) та розповсюдженості (P) забарвлення й коефіцієнта експресії (E) від 0 до 9 балів [24].

Розповсюдженість реакції оцінювалась за шкалою від 0 до 3 балів за такими критеріями: 0 — неінформаційне забарвлення; 1 — менше 10 % забарвлених клітин; 2 — більше 10, але менше 50 % забарвлених клітин; 3 — гомогенне забарв-

лення більш ніж 50 % клітин.

Інтенсивність було оцінено за такими критеріями: 0 — неінформаційне забарвлення; 1 — слабе забарвлення цитоплазми (або ядра) клітини; 2 — помірне забарвлення цитоплазми (або ядра) клітини; 3 — сильне забарвлення цитоплазми (або ядра) клітини.

Фінальна оцінка результатів імуногістохімічного дослідження — визначення коефіцієнта експресії — проводилася шляхом перемноження показників інтенсивності та розповсюдженості за формулою $E=I \times P$.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів, прооперованих у 1996–2000 рр.

| Показник | Перша група | Друга група | Третя група |
|--|-------------|-------------|-------------|
| Кількість пацієнтів (жінок) | 73 (1) | 58 (4) | 33 (0) |
| Середній вік, років | 65 (52–91) | 72 (30–87) | 66 (54–75) |
| Характер харчування | Традиційне | Традиційне | Традиційне |
| Тютюнопаління понад 10 років, % | 22 (30,1) | 34 (58,6) | 11 (33,3) |
| Рівень територіального забруднення за ^{137}Cs , Кі/км ² * | 5–30 | 0,5–5 | — |

Примітка. * — за [4].

Таблиця 2

Рівень радіонуклідів ^{137}Cs у сечі

| Показник | Перша група | Друга група | Третя група |
|---|---------------|--------------|-------------|
| Кількість пацієнтів | 55 | 53 | 12 |
| Рівень територіального забруднення*, Кі/км ² | 5–30 | 0,5–5 | ч** |
| Питома активність ^{137}Cs у сечі, Бк/л, $X \pm x$ | 6,47±14,30*** | 1,23±1,01*** | 0,29±0,03 |

Примітка: * — за [4]; ** — «чисті» території; *** — статистично вірогідна різниця з третьою групою $P < 0,001$ (Steel type separate ranking test).

Таблиця 3

Частота виявлення дисплазії та раку сечового міхура

| Група | Кількість пацієнтів | Частота виявлення дисплазії, % | Рак сечового міхура, % | | |
|-------|---------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|--|
| | | | Усього раку сечового міхура | Частота виявлення карциноми <i>in situ</i> | Папілярний уротеліальний рак сечового міхура |
| Перша | 73 | 71 (97)* | 53 (73)* | 47* | 6 |
| Друга | 58 | 48 (83)* | 37 (64)* | 34* | 3 |
| Третя | 33 | 9 (27)** | 0 (0) | 0 | 0 |

Примітка. * — статистично вірогідна різниця з третьою групою $P < 0,001$ (χ^2 або Fisher's exact probability test); ** — дисплазія середнього ступеня.

Статистичний аналіз

Статистичну вірогідність результатів радіометричного аналізу вмісту радіонуклідів ^{137}Cs у добовій сечі між пацієнтами трьох груп дослідження було визначено при застосуванні Steel type separate ranking test (SAS system; Release 6. 12, SAS institute Inc., USA). Для оцінки вірогідності частоти між групами хворих використовувались метод Фішера та χ^2 -тест (Stat View SE + Graphics, Abacus Concepts Inc., USA). Для статистичної обробки результатів імуногістохімічного дослідження використовувався Bonferroni/Dunn test (Super ANOVA, Abacus Concepts Inc., USA).

Результати дослідження та їх обговорення

Пацієнти

Результати радіометричного дослідження добової сечі, яке проводилося протягом 1996–2000 рр., подано у табл. 2. Вірогідна різниця у показниках вмісту ^{137}Cs у добовій сечі була виявлена між пацієнтами першої і третьою груп та між другою і третьою групами.

Гістопатологія

Частоту виявлення дисплазії та раку сечового міхура у пацієнтів трьох груп дослідження представлено в табл. 3. В уротелії сечового міхура 126 хворих на ДГПЗ, яким було проведено біопсію сечового міхура і які становили першу та другу групи дослідження, спостерігалися множинні ділянки дисплазії з вираженою клітинною атипією у вигляді клітинного поліморфізму та ядерної гіперхромності, часто у поєднанні з потовщенням епітеліального шару. Клітини були великими з виразними ядерецями у збільшених за розмірами ядрах. Вогнища дисплазії спостерігалися у 97 та 83 % випадків у пацієнтів першої та другої груп відповідно. Множинні зони раку *in situ* з неопластичними змінами в уротелії, які часто

поєднувалися з гніздами Бруна та кістозним циститом, було діагностовано у 73 та 64 % хворих першої та другої груп дослідження відповідно. У групі хворих, які мешкають на забруднених радіонуклідами територіях України, випадково було ідентифіковано 9 маленьких уротеліальних папілярних та інвазивних карцином сечового міхура. У пацієнтів-жінок із першої та другої груп було діагностовано зони клітинної атипії (4 випадки із 5) та вогнища раку *in situ* (2 випадки із 5).

У всіх пацієнтів першої та другої груп було діагностовано проліферативний цистит, тобто гістологічно виявлялися ознаки гнізд Бруна, кістозного циститу, плоскоклітинної та залозистої метаплазії, які часто утворювали комбінації між собою і мали ознаки радіаційного циститу, що відрізняється від звичайного запалення. Типовим було превалювання явищ склерозу та гіалінозу у підслизовому шарі сечового міхура над запальною інфільтрацією лімфоцитами, макрофагами, гістіоцитами та плазматичними клітинами. Серед таких зон у 62, 53 та 6 % пацієнтів із першої, другої та третьої груп відповідно спостерігалися новоутворення кровоносних судин (васкуляризації), інколи у поєднанні з ангиоматоїдноподібними судинами та значними ділян-

ками геморагій. У 46 і 34 % хворих першої та другої груп відповідно визначалася неабияка проліферація ендотелію у новоутворених судинах підслизового шару сечового міхура. У пацієнтів-жінок у підслизовому шарі сечового міхура було виявлено поширені ділянки склерозу із незначною запальною інфільтрацією, гіперваскуляризацію та осередки крововиливів.

У пацієнтів третьої групи спостерігалися ознаки проліферативного циститу без змін проліферативної активності, але зі значною запальною інфільтрацією у підслизовому шарі сечового міхура. Гіперваскуляризація та утворення ангиоматоїдноподібних судин були не характерні для хворих третьої групи.

Імуногістопатологія

Результати імуногістохімічного дослідження експресії p38 і NF-κB (субодиниць p50 та p65) в уротелії сечового міхура хворих трьох груп подано на рисунку (а, б, в).

Експресія p38

Середні показники експресії p38 у хворих першої, другої та третьої груп становили 6,7; 5,0 та 1,8 відповідно. Не було виявлено істотної різниці між хворими першої та другої груп у показниках експресії p38 ($P=0,1187$), які вірогідно відрізнялися від показника експресії

p38 у хворих третьої групи ($P=0,001$) (рисунк, а).

У більшості випадків у хворих першої та другої груп спостерігалось гомогенне і гранулярне виражене та помірно виражене імунне забарвлення ядер і цитоплазми клітин. Виразне забарвлення було діагностовано у 3 (23 %) хворих першої групи та у 4 (21 %) — другої групи. У 9 (69 %) хворих першої групи та у 9 (47 %) хворих другої групи спостерігалось забарвлення помірної інтенсивності. Незначне забарвлення було визначене у 1 (7,6 %) хворого першої групи та у 6 (32 %) хворих другої групи. Імунне забарвлення було найбільш виразним у базальних клітинах, але частково спостерігалось і у клітинах поверхневого шару слизової оболонки сечового міхура хворих першої та другої груп. Більшість випадків у третій групі характеризувалися коефіцієнтами експресії 2 (40 % хворих) та 0 (40 % хворих); ІГХ забарвлення уротелію сечового міхура одного хворого третьої групи (10 %) характеризувалося коефіцієнтом експресії p38, який становив 6, іншого пацієнта — коефіцієнтом 3.

Виразна надекспресія p38 спостерігалась у лімфоцитах, макрофагах та гістіоцитах, і особливо — в ендотеліальних клітинах мікросудин та ангиоматоїдноподібних судин підсли-

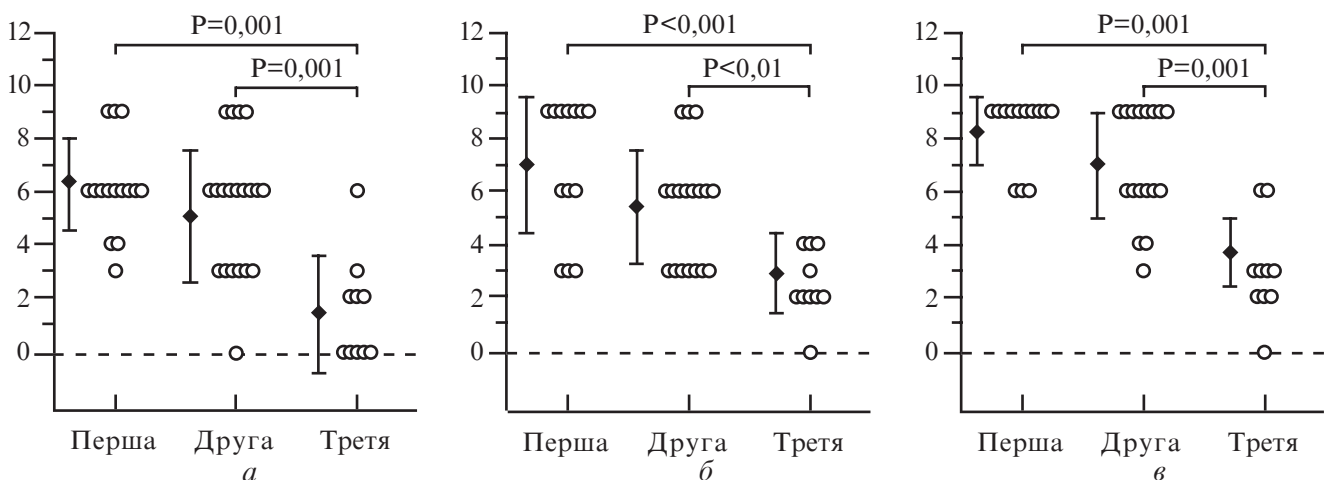


Рисунок. Коефіцієнти експресії протеїнів p38 (а), p50 (б), p65 (в) у першій, другій та третій групах пацієнтів

зового шару сечового міхура.

Експресія субодиниці p50

Середні коефіцієнти експресії p50 у хворих першої, другої та третьої груп становили 7,0; 5,2 та 2,5 відповідно. Статистично вірогідна різниця між коефіцієнтами експресії спостерігалась між хворими першої та третьої груп ($P < 0,001$) і пацієнтами другої та третьої груп ($P < 0,01$) (рисунок, б). У першій групі у 7 (54 %) хворих показник експресії p50 становив 9, у 3 (23 %) пацієнтів — 6, у 6 (23 %) пацієнтів — 3.

Найвиразніше гранулярне і гомогенне забарвлення спостерігалось у клітинах базального шару, слабка інтенсивність забарвлення характеризувала проміжний шар уротелію сечового міхура. Вогнища дисплазії уротелію та раку *in situ* були p50-позитивними, показники експресії p50 у них становили 6 і 9 відповідно. Забарвлення ядер у клітинах базального шару спостерігалось тільки у двох випадках.

Більшість пацієнтів другої групи характеризувалася показниками експресії p38 6 (42,1 %) та 3 (36,8 %), тільки 3 (15,8 %) пацієнти мали коефіцієнт 9. Ділянки плоскоклітинної метаплазії були переважно p50-негативними.

У хворих третьої групи були визначені низькі коефіцієнти експресії p50. Так, у 3 (30 %) пацієнтів цей показник становив 4, у 1 (10 %) — 3, у 5 (50 %) — 2.

Експресія субодиниці p65

Середні коефіцієнти експресії p65 у хворих першої, другої та третьої груп становили 8,4; 6,9 та 3,0 відповідно. Не спостерігалось істотної різниці у коефіцієнтах експресії p65 між хворими першої і другої груп ($P = 0,0527$), тимчасом як різниця між першою та третьою групами ($P = 0,001$) та другою і третьою ($P = 0,001$) була вірогідною (рисунок, в).

Виразне цитоплазматичне гранулярне і гомогенне забарв-

лення спостерігалось у 10 (77 %) із 13 та у 8 (42 %) із 19 хворих першої та другої груп відповідно. У двох пацієнтів другої групи було діагностовано виразне ядерне забарвлення у клітинах базального та проміжного шарів уротелію. Найбільшою інтенсивністю експресії характеризувалися вогнища дисплазії та раку *in situ*, де коефіцієнт експресії p65 становив 9. Забарвлення помірної інтенсивності (коефіцієнт 6) спостерігалось у 3 (23 %) та у 7 (37 %) хворих першої та другої груп відповідно.

У гістологічних препаратах тканини сечового міхура хворих другої і третьої груп спостерігалася виразна цитоплазматична та ядерна експресія p65 в ендотеліальних клітинах мікросудин й ангиоматоїдноподібних судин, а також у макрофагах, лімфоцитах і гістіоцитах у підслизовому шарі сечового міхура, поблизу уротелію.

Результати дослідження та їх обговорення

У дослідженні вперше показано, що хронічне довгострокове (понад 15 років після аварії на ЧАЕС) низькодозове іонізуюче випромінювання призводить до розвитку в осіб, які мешкають на забруднених радіонуклідами ^{137}Cs територіях України, радіаційного хронічного проліферативного атипичного циститу, так званого чорнобильського циститу. Ця нозологічна одиниця характеризується множинними вогнищами дисплазії уротелію і раку *in situ* на фоні ділянок склерозу та гіалінозу сполучної тканини у поєднанні з підвищеним ангиогенезом без ознак вираженої запальної реакції.

Проведене одночасно радіометричне дослідження показало вірогідне підвищення вмісту радіонуклідів ^{137}Cs у добовій сечі пацієнтів першої та другої груп, які страждають на ДГПЗ, з приводу чого завжди мають залишкову сечу, отже більшу

експозицію радіонуклідів ^{137}Cs на уротелій. Це означає, що радіаційний вплив на уротелій сечового міхура цих пацієнтів підвищується, і вони є групою високого ризику щодо розвитку раку сечового міхура. Пацієнти-жінки першої та другої груп, у яких не порушується еккреція сечі і які страждають на хронічний цистит, також мали ознаки хронічного проліферативного атипичного циститу, але клітинна атипія уротелію спостерігалася в їхніх сечових міхурах з меншою частотою.

Таким чином, наше дослідження продемонструвало, що в основі розвитку ушкоджень сечового міхура у чоловіків і жінок лежить один механізм — довгостроковий вплив малих доз іонізуючого випромінювання. Однак не можна заперечувати імовірний синергічний ефект, що виявляється у нашаруванні впливу інших несприятливих екологічних факторів навколишнього середовища.

Відомо, що вільні радикали кисню, які утворюються під впливом іонізуючого випромінювання, залучені до патогенезу раку [8; 10]. Вони спричинюють специфічні молекулярні зміни, які призводять до активації або до інактивації транскрипційних факторів, що, в свою чергу, порушує експресію генів. Ключовими ефектами іонізуючого випромінювання, окрім генотоксичності, є перекисне окислення ліпідів, активація активатора протеїну 1 або NF- κ B та пошкодження генів p53 і генів родини *ras* [14; 25]. Протягом попередніх досліджень було встановлено, що часті та специфічні мутації гена p53, серед яких переважали трансцизії G:C на A:T у динуклеотидах CpG у кодоні 245 в уротелії сечового міхура, виникали внаслідок розвитку оксидативного стресу, асоційованого з іонізуючим випромінюванням [5]. Більше того, встановлено, що за таких умов відбувається активація каскаду p38 MAPK і мітотична зу-

пинка без апоптозу [26]. У цьому контексті цікавим є наявність кореляції між COX2 мРНК надекспресією, підвищенням активності р38 стрес-активованої протеїнкінази та активації NF-κB у MDA-MB-231 культурі клітин раку молочної залози та у U937 макрофагах людини [27; 28].

Отримані результати дослідження у вигляді виразної надекспресії р38 MAPK та субодиниць NF-κB — р65 і р50 у тих же клітинах уротелію свідчать про ключову роль розвитку оксидативного стресу в уротелії сечового міхура пацієнтів, що підпадають під довгостроковий вплив малих доз іонізуючого випромінювання. Відомо, що опромінення ¹³⁷Cs спричинює, залежно від дози, підвищення мутацій у MN муринових пухлинних лініях та призводить до розривів ДНК шляхом утворення гідроксильних радикалів [30; 31]. Порівнюючи результати наших попередніх досліджень, в ході яких було визначено в уротелії сечового міхура виразну цитоплазматичну надекспресію COX2 та iNOS [5], з цим дослідженням, слід наголосити, що встановлено, як мінімум, два окремих механізми дії малих доз іонізуючого випромінювання, а саме:

1. Акумуляція у цитоплазмі NF-κB, його субодиниць р65 і р50, що призводить до їх ядерної транслокації.

2. р38 MAPK-залежна трансактивація NF-κB.

Для запуску обох механізмів необхідна повна активація NF-κB-залежної транскрипції [31]. Нашу концепцію підтверджують дані останніх досліджень, які продемонстрували, що під дією малих доз радіонуклідів ¹³⁷Cs, які впливають на лімфоцити людини з потужністю 1,17 Гр/хв, відбувається активація зв'язування субодиниць NF-κB з ДНК при різних рівнях протеїнів субодиниць NF-κB [22].

Слід зазначити, що виразна активація ангиогенезу у підслизовому шарі сечового міхура,

що поєднувалася з ознаками хронічного циститу у хворих першої та другої груп, спостерігалась в асоціації зі значним підвищенням рівнів цитоплазматичної та ядерної експресії р38 та р65 в ендотеліальних клітинах. Ці дані, разом з результатами наших попередніх досліджень [5], доводять важливу роль р38 MAPK-каскаду та активації в ендотеліальних клітинах субодиниці NF-κB — р65 у патогенезі «чорнобильського циститу».

Необхідно наголосити, що в жодному із досліджуваних нами випадків, у тому числі й серед хворих, які мешкають на забруднених радіонуклідами територіях, такі широко відомі класичні риси гострого або хронічного впливу іонізуючого випромінювання на уротелій сечового міхура людини, як реактивна епітеліальна проліферація з утворенням фібринових депозитів та фібриноїдні зміни судин [22], нами визначені не були.

Висновки

У результаті проведеного дослідження встановлено кореляцію між довгостроковим впливом низьких доз іонізуючого випромінювання, обумовленого радіонуклідами ¹³⁷Cs, та розвитком у мешканців забруднених радіонуклідами територій України «чорнобильського циститу» — можливого передракового ураження сечового міхура. Виявлено, що під впливом малих доз іонізуючого випромінювання в уротелії сечового міхура відбувається активація двох важливих молекулярних механізмів, одним з яких є надекспресія р38 MAPK, другим — значне накопичення субодиниць NF-κB, яке активується вільними радикалами кисню в уротелії. Результати дослідження цінні для нового розуміння дуже ранніх механізмів канцерогенезу сечового міхура та можуть використовуватись у превентивному і терапевтичному втручанні.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Дозиметрична паспортизація населених пунктів України, які підпали під радіоактивне забруднення після Чорнобильської аварії*: Зб. 3. — К.: МП «Полімед», 1993. — 180 с.

2. Pavlova L., Saydakova N., Startzeva L. The state of urologic assistance for the population of Ukraine and the ways to improve it // Ukrainian Ministry of Health, editor. Annual reports of the Health Care in Ukraine. — К., 2000. — P. 214-243.

3. Richmond C. R. Accelerating the turnover of internally deposited radiocesium / Kornberg H. A., Norwood W. D., editors. Diagnosis and treatment of Deposited Radionuclides. Excerpta Medical Foundation, Battelet. — Northwest Richland WA, 1968. — P. 315-325.

4. Raes F., De Cort M., Graziani G. Multi-factorial nature of radioactivity deposition on soil after the Chernobyl accident // Health Physics. — 1991. — Vol. 61. — P. 271-282.

5. Increased oxidative stress with gene alteration in urinary bladder urothelium after the Chernobyl accident / A. Romanenko, K. Morimura, H. Wanibuchi et al. // Int. J. Cancer. — 2000. — Vol. 86. — P. 790-798.

6. Urinary bladder lesions after the Chernobyl accident: immunohistochemical assessment of p53, PCNA, cyclin D1 and p21 / A. Romanenko, C. C. Lee, S. Yamamoto et al. // Jpn. J. Cancer Res. — 1999. — Vol. 90. — P. 144-153.

7. Specific p53 gene mutations in urinary bladder epithelium after the Chernobyl accident / S. Yamamoto, A. Romanenko, M. Wei et al. // Cancer Res. — 1999. — Vol. 59. — P. 3606-3609.

8. Trosko J. E. Radiation-induced consideration / E. J. Calabrese, Bosa Raton F. L., editors. // Biological effects of low level exposures: Dose — response relationships. — Lewis Publisher, 1994. — P. 205-241.

9. Tubiana M. The report of the French Academy of Science «Problems associated with the effects of low doses of ionizing radiation» // J. Radiol. Prot. — 1998. — Vol. 18. — P. 243-248.

10. Trosko J. E. Role of low-level ionizing radiation in multi-step carcinogenic process // Health Physics. — 1996. — Vol. 70. — P. 812-822.

11. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries / E. Cardis, E. S. Gilbert, L. Carpenter et al. // Radiat Re. — 1995. — Vol. 142. — P. 117-132.

12. *Maeda H., Akaike T.* Nitric oxide and oxygen radicals in infection, inflammation and cancer // *Biochemistry (Mosc.)*. — 1998. — Vol. 63. — P. 654-865.
13. *Significant correlation of nitric oxide synthase activity and p53 gene mutation in stage I lung adenocarcinoma / H. Fujimoto, J. Sasaki, M. Matsumoto et al.* // *Jpn. J. Cancer Res.* — 1998. — Vol. 89. — P. 696-702.
14. *Irani K.* Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival. A review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87. — P. 179-183.
15. *The cellular response to oxidative stress: influences of mitogen-activated protein kinase signaling pathways on cell survival / X. Wang, I. L. Martindale, Y. Liu et al.* // *Biochem. J.* — 1998. — Vol. 333. — P. 291-300.
16. *Gupta A., Rosenberger S. F., Bowden G. T.* Increased ROS levels contribute to elevated transcription factor and MAP kinase activities in malignantly progressed mouse keratinocyte cell lines // *Carcinogenesis*. — 1999. — Vol. 20. — P. 2063-2073.
17. *Baldwin A. S.* The NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights // *Ann. Rev. Immunol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 649-683.
18. *Overexpression of the wild-type p53 gene inhibits NF- κ B activity and synergizes with aspirin to induce apoptosis in human colon cancer cells / J. Shao, T. Fujiwara, Y. Kadowaki et al.* // *Oncogene*. — 2000. — Vol. 19. — P. 726-736.
19. *Webster G. A., Perkins N. D.* Transcriptional cross talk between NF- κ B and p53 // *Mol. Cellular Biol.* — 1999. — Vol. 19. — P. 3485-3495.
20. *Squamous cell carcinomas and increased apoptosis in skin with inhibited Rel/nuclear factor- κ B signaling / M. van Hogerlinden, B. L. Rozell, L. Ahrlund-Richter et al.* // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59. — P. 3299-3303.
21. *Nuclear factor- κ B activity correlates with growth, angiogenesis and metastasis of human melanoma cells in nude mice / S. Huang, A. De Guzman, C. D. Bukana et al.* // *Clin. Cancer Res.* — 2000. — Vol. 6. — P. 2573-2581.
22. *Activation of Nuclear factor- κ B in human lymphoblastoid cells by low-dose ionizing radiation / A. Y. Prasad, N. Mohan, B. Chandrasekar et al.* // *Radiation Res.* — 1994. — Vol. 138. — P. 367-372.
23. *Mostofi F. K., Davis C. J., Sesterhenn I. A.* Histological typing of urinary bladder tumours // *WHO International Histological Classification of Tumours*. — 2nd ed. — Berlin; Heidelberg: Springer Verlag, 1999. — 74 p.
24. *Expression of ABH blood group isoantigen as a prognostic factor in transitional cell bladder carcinoma / P. U. Malmstrom, C. Busch, B. J. Norlen et al.* // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 1988. — Vol. 22. — P. 265-270.
25. *Predisposing factors in occupational lung cancer: inorganic minerals and chromium / M. Ding, X. Shi, V. Castranova et al.* // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* — 2000. — Vol. 19. — P. 129-138.
26. *Kurata S.* Selective activation of p38 MAPK cascade and mitotic arrest caused by low level oxidative stress // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 23413-23416.
27. *Serum withdrawal-induced post-transcriptional stabilization of COX2 mRNA in MDA-MB-231 mammary carcinoma cells requires the activity of the p38 stress-activated protein (SAP) kinase / B. C. Jang, T. Sanchez, R. J. Schaefer et al.* // *J. Biol. Chem.* in press. — 2000.
28. *Rioux N., Castonguay A.* The induction of Cyclooxygenase-1 by tobacco carcinogen in U937 human macrophages is correlated to the activation of NF- κ B // *Carcinogenesis*. — 2000. — Vol. 21. — P. 1745-1751.
29. *Sandhu J. K., Birnboim R. C.* Mutagenicity and cytotoxicity of reactive oxygen and nitrogen species in the MN-11 murine tumor cell line // *Mutat. Res.* — 1997. — Vol. 379. — P. 241-252.
30. *Ibuki Y., Goto R.* Enhancement of NO production from resident peritoneal macrophages by in vitro gamma-irradiation and its relationship to reactive oxygen intermediates // *Free Radic. Biol. Med.* — 1997. — Vol. 22. — P. 1029-1035.
31. *Activation of NF- κ B and p38 MAP kinase is not sufficient for triggering efficient HIV gene expression in response to stress / M. M. Taher, J. D. Oakley, C. Hershey et al.* // *Biochemistry*. — 2000. — Vol. 39. — P. 1709-1715.

УДК 616.62-006:614.876

О. Ф. Возіанов, А. М. Романенко, Ш. Фукушіма
МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ
СЕЧОВОГО МІХУРА ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧАЕС В УКРАЇНІ

Досліджено біопсійний матеріал сечового міхура 159 чоловіків без клінічних симптомів захворювань сечового міхура, яким було проведено трансміхурову аденомектомію з приводу доброякісної гіперплазії передміхурової залози, і 5 жінок із хронічним циститом. Показано, що у групі пацієнтів, які мешкають на забрудненій ^{137}Cs території (5–30) і (0,5–5) км², з питомою активністю у сечі ^{137}Cs (6,47±1,43) і (1,23±1,00) відповідно осередки дисплазії уротелію виявлялися у 97 і 83 %, множинні зони раку in situ з неопластичними змінами — у 73 і 64 %. Виявлено виразну надекспресію p38 MAPK і субодиниць NF- κ B p65 і p50 в клітинах уротелію, що свідчить про ключову роль розвитку оксидативного стресу в патогенезі хронічного атипового циститу («чорнобильського циститу»), який розвивається внаслідок довгострокової дії іонізуючого випромінювання в осіб, що мешкають на забрудненій радіонуклідами ^{137}Cs території.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, атиповий цистит, дисплазія уротелію.

UDC 616.62-006:614.876

O. F. Vozianov, A. M. Romanenko, Sh. Fukushima
MOLECULAR MECHANISMS OF URINARY BLADDER
CANCEROGENESIS AFTER THE CHERNOBYL
NUCLEAR POWER ACCIDENT

Biopsy material of urine bladder was researched in 159 men without clinical symptoms of urinary bladder diseases, which were performed trans-bladder adenectomy for benign hyperplasia of prostate, and 5 women with a chronic cystitis. It is established that in a group of patients, living at the territory polluted by ^{137}Cs (5–30) and (0,5–5) km², and with a specific activity in urine Cs (6.47±1.43) and (1.23±1.00) accordingly, dysplasia urothelium was detected in 97 and 83 % and the numerous cancer zones — in situ with neoplastic changes in 73 and 64 %. The overexpression of p38 MAPK and subunit NF- κ B — p65 and p50 in urothelial cells was detected, that is evidence of an important role of the oxidative stress development in a pathogenesis of chronic atipic cystitis (“Chernobyl cystitis”), which develops as a result of chronic long action of ionizing radiation in persons living at the territories polluted by ^{137}Cs radionucleotides.

Key words: ionizing radiation, atipic cystitis, urothelium's dysplasia.

ФЕРМЕНТНЫЕ СВОЙСТВА МИОГЛОБИНА И ГЕМОГЛОБИНА

Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины

По своей структуре миоглобин (Mb) и гемоглобин (Hb) относятся к гемопротейнам и выполняют главную физиологическую функцию — транспорт кислорода. Если Mb состоит из одной полипептидной цепочки и гема, то Hb представлен двумя α - и двумя β -цепочками. Аналогичную гемопротейновую природу имеют и некоторые ферменты, катализирующие в основном окислительные процессы в клетке, — пероксидаза, каталаза и цитохром P-450 зависимые ферменты (CYP450). Все они имеют тетрапиррольную простетическую группу, содержащую ион железа. В геме (Fe^{2+}) или гемине (Fe^{3+}) четыре лигандные группы порфирина образуют комплекс с железом, имеющий плоское строение. Пятая и шестая координационные связи расположены перпендикулярно к плоскости порфиринового кольца.

Пятое координационное положение в молекуле Mb, Hb, также как пероксидазы и каталазы, занято гистидином, а CYP450 — цистеином. Для мутантных гемоглобинов отмечена замена гистидина на цистеин или тирозин.

Если пероксидаза, каталаза и CYP450 в функционирующем состоянии содержат гемин, то Mb и Hb — гем. В отсутствие кислорода они называются дезоксигемоглобином и дезоксимиоглобином, а в связанном с кислородом состоянии — оксигемоглобином (HbO_2) и оксимиоглобином (MbO_2). Кислород в HbO_2 в определенных условиях может замещаться такими нейтральными лигандами, как CO (карбоксигемоглобин) или NO.

Все нейтральные лиганды связываются только с гемовой частью молекулы Hb. В тоже время белковая часть обеспечивает обратимое, без окисления железа ($Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$), связывание кислорода. Она также способствует регулированию этого процесса и освобождению кислорода.

В некоторых случаях Mb и Hb могут превращаться в гемопротейны, содержащие железо в трехвалентном состоянии, т. е. окисляться. Окисленный Hb называют метгемоглобином (MetHb), а нарушение — метгемоглобинемией.

Возможны, по крайней мере, три причины, обуславливающие образование MetHb в эритроцитах (рисунок).

1. Если в эритроцит попадает ксенобиотик (SH_2), то в случае недостатка глутатиона (понижение скорости синтеза или нехватка глута-

тион-пероксидазы) образуется перекись водорода (реакции I и II), повреждающая Hb.

2. Самопроизвольное окисление (автоокисление) Hb в процессе транспорта кислорода (реакция III). Так, ежедневно около 0,5 % Hb превращается в MetHb. Предотвращает этот процесс гемоглобин-редуктаза (реакция IV). Аналогичную функцию выполняет система, использующая в качестве кофактора НАДФН (реакция V).

3. Врожденные аномалии Hb. Их насчитывают пять, и они характеризуются тем, что у каждого из Hb в области гемового кармана имеется замена аминокислоты, что создает предпосылку для процесса $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что Mb и Hb по своей структуре напоминают некоторые ферменты, способные генерировать активные формы кислорода. В настоящем сообщении рассмотрены реакции, приводящие к окислению органических веществ. Учитывая интерес автора к биохимии чужеродных соединений [1; 2], основное внимание уделено процессам окисления ксенобиотиков с участием Hb и Mb. Такие процессы включают реакции автоокисления, пероксидазные и монооксигеназные реакции и соокисление.

Автоокисление Mb и Hb

Способность к автоокислению имеют только MbO_2 и HbO_2 . Однако по сравнению с пероксидазами и различными изоформами CYP450 эти оксиформы гемопротейнов характеризуются в нормальных условиях большой устойчивостью [3]. Это объясняется функциональными особен-

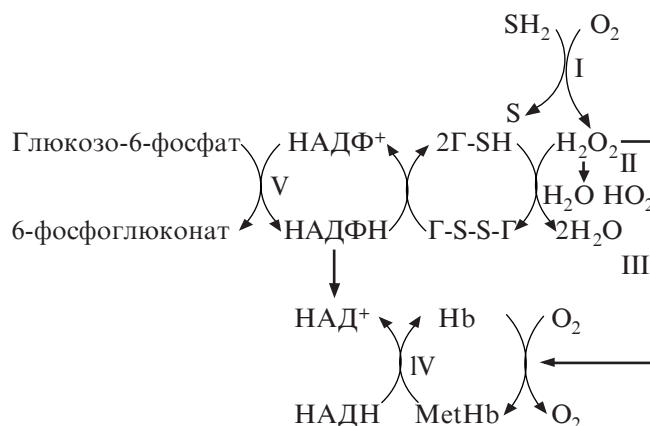
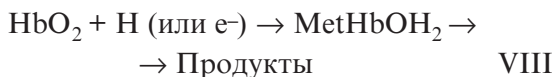


Рисунок. Механизмы образования MetHb в эритроцитах

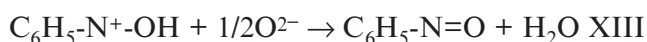
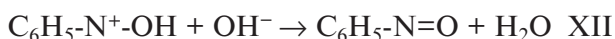
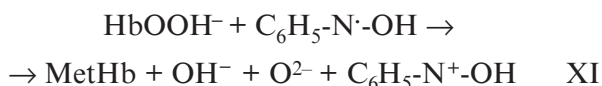
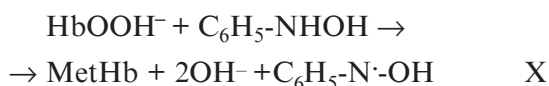
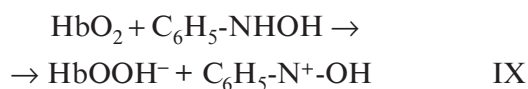
ностями Mb и Hb, так как главная их задача транспортировать, а не активировать O₂.

В настоящее время предполагается наличие трех возможных механизмов окисления HbO₂ [4].



Реакция VI характерна для целого ряда железопорфиринов. Однако только в зависимости от величины окислительно-восстановительного потенциала Fe²⁺/Fe³⁺ гемопротейны способны генерировать супероксид-анион. Реакция становится главной, если этот потенциал ниже, чем у Hb (E₀ при pH=7,4 составляет +0,2 В). Как правило, такое снижение достигается заменой аксиального лиганда. Реакция VII маловероятна, так как белок препятствует димеризации Hb и HbO₂.

Наиболее изучена часто встречающаяся реакция окисления HbO₂ с участием доноров атома водорода или электрона (VIII). Такими донорами могут быть органические восстановители (анилин, фенилгидразин, фенол и др.). Установлено, что HbO₂ окисляет эти вещества по радикальному механизму. Так, HbO₂ с большой скоростью окисляет фенилгидроксиламин до нитробензола соответственно реакциям IX–XIII [5].



Имеются также сведения [3] о том, что N-алкилфенилгидроксиламины и N-бензидфенилгидроксиламины в реакциях с HbO₂ образуют нитрены. Алифатические спирты практически не окисляются в этой системе, так как значительно хуже диссоциируют, чем гидразины, и поэтому являются более слабыми донорами электронов.

Следует также отметить, что различные формы СУР450 в оксигенированном состоянии не способны окислять ксенобиотики. Для проявления такой активности им необходимы путидаредоксин (бактерии) и цитохром b₅ (животные).

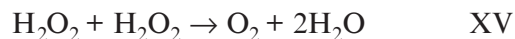
Перекисное окисление ксенобиотиков с участием Mb и Hb

Пероксидазы катализируют двухэлектронное восстановление H₂O₂ до H₂O, используя в каче-

стве донора электронов различные восстановители (XIV).



Несмотря на низкую природу реакции разложения H₂O₂ каталазой (XV), в ней наблюдается и пероксидазная активность.



Для различных изоформ СУР450 также наблюдается способность окисления ксенобиотиков с использованием гидроперекисей (но не H₂O₂). Следовательно, во многих железосодержащих гемопротейнах наблюдается перекисное окисление ксенобиотиков. Не являются исключением Mb и Hb, генерирующие активные формы кислорода в реакциях разложения H₂O₂ и ROOH. Учитывая тот факт, что механизмы окисления ксенобиотиков, катализируемых Mb и Hb в присутствии H₂O₂ и ROOH близки, остановим наше внимание только на перекиси водорода.

Количество реакций перекисного окисления ксенобиотиков Mb и Hb значительно: dealкилирование N-алкиламинов (диметилаланин, диметил-п-толуидин, аминопирин), ароматическое гидрокселирование (ацетанилид, п-толуидин, анилин и др.) [3; 6]. При взаимодействии этих гемопротейнов с H₂O₂ зарегистрированы спектры, идентичные спектрам комплексам 1 (FeO³⁺) ряда пероксидаз. Этот факт, а также данные ЭПР-спектроскопии комплекса, кинетические и энергетические параметры при окислении одного и того же субстрата в системах пероксидаза-H₂O₂ и Hb-H₂O₂ предполагают существование в обоих случаях исходного окисляющего агента (реакция I, см. рисунок).

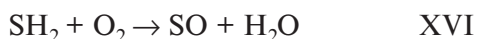
При взаимодействии Hb с H₂O₂ (реакция II) образуется MetHb, дающий комплекс 1 (MetHb-H₂O₂). Однако, в отличие от комплекса 1 пероксидаз, он нестабилен и быстро превращается в комплекс 2 (FeO²⁻). Комплекс 2 принимает электроны от восстановителей, субстратов и продуктов реакции. Так, анилин и фенол с высокой скоростью окисляются этой системой, а ацетанилид и п-толуидин — с низкой. Соответственно, гидрохинон является более сильным восстанавливающим агентом, чем аминофенол, и лучше окисляется комплексом 2 [7; 8].

Аскорбиновая кислота и НАДН предотвращают дальнейшее окисление продуктов реакции при участии Hb. Предполагается, что эти соединения конкурируют с ксенобиотиками в качестве восстановительных агентов комплекса 2.

Гидрокселирование анилина осуществляется с высокой скоростью при использовании MetHb, а не HbO₂. Для фенола наблюдается обратная картина. Объясняется такое различие типом гидрокселирующих частиц, генерирующихся этими гемопротейдами [6].

Участие Mb и Hb в качестве терминальной оксидазы в монооксигеназном катализе

Монооксигеназы — наибольшая группа ферментов, катализирующих реакции гидроксирования ксенобиотиков (XVI).



Терминальной оксидазой монооксигеназ является СУР450, который активирует O_2 с последующим внедрением одного атома кислорода в субстрат, а второй атом восстанавливается до воды [9].

Кровь человека, так же как и эритроциты или гемолизаты человека, свиньи, кролика, барана катализируют типичную реакцию монооксигеназ, зависящих от СУР450, т. е. превращение анилина в *p*-аминофенол. Плазма крови из перечисленных источников оказалась не эффективной по отношению к этому субстрату. Для эритроцитов человека и барана отмечена линейная зависимость образования *p*-аминофенола от срока инкубации и концентрации Hb [10]. В этой реакции в качестве субстратов также были использованы фенол, *N*-метиланилин, *o*- и *m*-толуидин. Наибольшую активность проявляли эритроциты по отношению к *N*-метиланилину (реакция *N*-деметилирования). Что касается реакции ароматического гидроксирования, то использованные субстраты составили следующий ряд: анилин > фенол = *m*-толуидин > *o*-толуидин. Производные анизолы (*p*-нитроанизол, *p*-анизидин), являющиеся субстратами *o*-деметилирования, не давали продуктов реакций даже в том случае, когда в инкубационную среду вносили глюкозу и метиленовый синий. Этот факт — необычный, так как существуют данные о способности эритроцитов катализировать реакцию *o*-деметилирования *o*-метилкатехолов [11].

Известно, что даже в тетрамерном Hb взаимодействие лигандов с α - и β -субъединицами может заметно различаться. Следовательно, представляет интерес определить вклад каждой субъединицы Hb в гидроксирование ксенобиотиков. Такие данные приведены в работе [10] и представлены в таблице.

Если сложить активность α - и β -субъединиц и разделить на 2 (в таблице они представлены в виде тетрамеров, а не димеров, как в случае MetHb), то окажется, что эти цепи составляют только 1/3 часть анилингидроксилазной активности MetHb. Значит только в сочетании $\alpha^3\beta^3$ субъединицы оказывают наибольшую активность. В пользу такого заключения свидетельствуют исследования скорости гидроксирования анилина α -семигемоглобина. В этом случае β -цепь лишена гема, т. е. β^0 .

В последние годы разработаны методы, позволяющие получить «валентные гибриды» из нормального Hb, содержащего в одной из цепей Fe^{3+} . Следовательно, в этих гибридах толь-

ко один тип цепи (Fe^{2+}) может взаимодействовать с кислородом или окисью углерода. Таким образом, появляется возможность наблюдать влияние лиганда, связанного с одной цепью, на другой тип субъединицы в нормальном Hb.

Сравнивая активность анилингидроксилазы α - и β -ферригибридов, можно заметить значительное преобладание последнего (см. таблицу). По-видимому, для проявления анилингидроксилазной активности Hb необходима его четвертичная структура. Кроме того, наиболее чувствительной в этом плане является β -цепь гемопротейна.

Для определения некоторых сторон механизма действия Hb как терминальной оксидазы в монооксигеназном катализе были проведены исследования с использованием реконструированной системы СУР450. Принцип реконструирования ферментных систем достаточно хорошо разработан и широко применяется в биохимии.

Частично реконструированная монооксигеназная система печени крыс состоит из следующих компонентов: СУР450 (1 мкм), НАДФН (1 мм), НАДФН-цитохром с редуктазы (0,05 е), фосфатодилхолина (50 мкг/мл) [12]. Для MetHb (1 мкм) были использованы те же компоненты, исключая фосфатидилхолин. Для проявления гидроксилазной активности СУР450 необходимы липиды [1]. Для MetHb нет такой необходимости, так как этот гемопротейн находится в растворимой форме в цитозоле клетки. В качестве субстрата в обоих случаях был использован анилин [12].

Оказалось, что гидроксирование анилина в реконструированных системах проходит с одинаковой скоростью: микросомы печени крыс — 0,22; MetHb человека — 0,20; MetHb кашалота — 0,08 мол. *p*-аминофенола в мин на 1 мол. гемопротейна. Удивительным оказался тот факт, что перечисленные выше показатели были в 10–100 раз выше, чем у нереконструированных эритроцитов. Очевидно, предложенная система не в полной мере отражает сущность каталитического действия Hb в клетке.

Тем не менее участие Hb в монооксигеназном катализе возможно, так как и для СУР450 необходимо наличие O_2 , НАДФН и НАДФН-цитохром с редуктазы. Реакция окисления ксенобиотиков ингибируется окисью углерода. Отмечена также линейная зависимость между скоростями реакции гидроксирования и концентрацией Hb.

Соокисление ксенобиотиков

Термин «соокисление ксенобиотиков» в соответствующей литературе появился относительно недавно. Предшествовали этому исследованию метаболизма ксенобиотиков в семенных пузырьках барана. В них содержатся значитель-

ное количество простагландинов, синтез которых катализируется простагландинсинтетазой. Однако на определенном этапе в биосинтезе простагландинов принимают участие и монооксигеназы, содержащие СУР450 [13]. Поэтому до недавнего времени считалось, что процесс окисления ксенобиотиков в семенных пузырьках катализируется монооксигеназами.

Вместе с тем, сейчас имеется достаточно экспериментальных данных, опровергающих такое представление:

1. В микросомах семенных пузырьков барана СУР450 отсутствует.

2. Набор метаболитов ксенобиотиков в семенных пузырьках отличается от продуктов аналогичных реакций, протекающих в печени животных.

3. На скорость реакций в семенных пузырьках НАДФН не оказывает существенного влияния.

4. MetHb ускоряет реакции окисления субстратов.

Более того, окисление ксенобиотиков в микросомах семенных пузырьков барана, например в присутствии MetHb, может произойти только в том случае, если в инкубационную среду наряду с субстратом вносят арахидоновую кислоту или простагландины. Следовательно, вначале происходит окисление арахидоновой кислоты в простагландинсинтетазном катализе до определенного метаболита, который может быть использован гемопротейнами для образования активных форм кислорода. Такой цикл и представляет собой процесс соокисления. Как будет показано ниже, он до некоторой степени является частным случаем пероксидазных реакций (РООН-гемопротейны).

Наибольшая информация о соокислении ксенобиотиков сосредоточена в работах, посвященных простагландинсинтетазному (ПГС) катализу [14]. Известны две группы первичных простагландинов — серий E и F, отличающихся друг от друга тем, что первые содержат кетогруппу при С-9 циклопентанового кольца. Каждая из серий включает в себя по три простагландина:

Таблица

Анилингидроксилазная активность Hb и его субъединиц

| Hb или его производные | Активность, рмоль п-амино-фенола/мин |
|--|--------------------------------------|
| MetHb ($\alpha_2^{3+} \beta_2^{3+}$) | 74,7±2,9 |
| α -Субъединица (α_4^{3+}) | 31,3±1,35 |
| β -Субъединица (β_4^{3+}) | 9,9±1,1 |
| α -Семигемоглобин ($\alpha_2^{3+} \beta_2^0$) | 20,7±3,3 |
| α -Ферригибрид [$\alpha_2^{3+}(\beta_2^{2+}-CO)_2$] | 38,1±2,6 |
| β -Ферригибрид [$(\alpha_2^{2+}-CO)_2 \beta_2^{3+}$] | 75,9±2,0 |

$E_1, E_2, E_3, F_{16}, F_{26}$ и F_{36} . Остальные относятся ко вторичным, так как являются продуктами ферментативного или химического превращения первичных простагландинов. Так, простагландины серии A образуются в результате дегидратации циклопентанового кольца простагландинов E (ПГЕ), а серии B — из простагландинов A (ПГА) путем изомеризации двойной связи кольца.

Биосинтез ПГЕ₂ и ПГЕ₂₆ катализируется простагландинсинтетазой. Это мультиферментный комплекс, состоящий из циклооксигеназы, пероксидазы, редуктазы и изомеразы [15].

Механизмы соокисления ксенобиотиков в простагландинсинтетазном катализе рассмотрены на примерах субстратов с различной структурой. Однако наиболее значительные успехи достигнуты при использовании полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) и ароматических аминов.

Известно, что бенз(α)пирен в гепатоцитах образует следующие группы метаболитов:

1) фенольные производные (3-окси, 6-окси, 9-окси);

2) эпоксиды (7,8-эпокси, 9,10-эпокси, 4,5-эпокси);

3) хиноны (1,6-, 3,6- и 6,12-);

4) дигидродиолы;

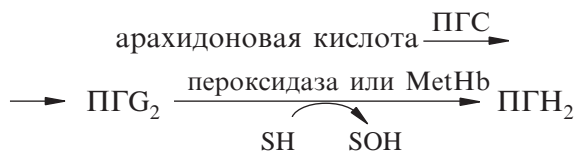
5) эпоксиды дигидродиолов;

6) тетролы.

Образование метаболитов 1-3 и 5 катализируется СУР450, зависимыми ферментами, а 4 и 6 — эпоксидгидролазами. В семенных пузырьках барана бенз(α)пирен превращается только в метаболиты группы 3. Очевидно, промежуточными метаболитами такой реакции являются соответствующие эпоксиды. На примере (\pm)-транс-7,8-докси-7,8-дигидробенз(α)пирена в качестве субстрата установлены метаболиты эпоксидной природы [16].

Для сравнительного изучения закономерностей стереоизбирательного эпоксидирования в процессе соокисления и с помощью СУР450 был использован 7,8-дигидробенз(α)пирен (XVII), который окисляется до (+)- и (-)-9,10-эпокси-7,8,9,10-тетраблиз(α)пирен (XVIII). В семенных пузырьках барана соотношение метаболитов составляло для (+)-XVIII и (-)-XVIII как 54:46. Для СУР450 (интактные микросомы) — 89:11, а индуцированные фенобарбиталом и 3-метилхолантреном, соответственно, 62:38 и 69:31. Представленные результаты свидетельствуют о том, что для реакции эпоксидирования характерно избирательное (частичное) образование из субстрата продукта, содержащего центр асимметрии. Это один из четырех возможных случаев стереохимической специфичности действия ферментов при метаболизме ксенобиотиков [17]. В данном случае при соокислении СУР450 наблюдается стереоспецифичность действия.

Исследования, проведенные с $[^{18}\text{O}]$ -15-перокси-эйкоза-5,8,11,13-тетраеновой кислотой, семенными пузырьками барана и ПАУ, показали, что кислород, включаемый в эпоксид, имеет простагландиновое происхождение [18]. В целом соокисление ксенобиотиков можно представить следующим образом:



Индометацин и антиоксиданты блокируют эти реакции, а метирапон не оказывает на них существенного влияния. Гидроперекись линоленовой кислоты также способна инициировать окисление субстратов (парацетамола). Однако скорость такого соокисления значительно ниже, чем в случае использования арахидоновой кислоты. Ингибирующий эффект в этом случае оказывают только антиоксиданты.

В отличие от CYP450 зависимых ферментов при соокислении парацетамола в качестве интермедиата не образуются N-гидроксильные производные. По-видимому, при этом каталитическом процессе образуются соответствующие радикалы, которые при взаимодействии с глутатионом превращаются в меркаптуровые кислоты. Следовательно, в обоих каталитических циклах электрофильные метаболиты парацетамола различны.

Представленные данные свидетельствуют о необычных свойствах Mb и Hb, заключающихся в генерации активных форм кислорода и способствующих окислению многих органических веществ. Очевидно, не следует искать физиологического объяснения этому процессу, однако учитывать его необходимо в некоторых патологических случаях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головенко Н. Я. Механизмы реакций метаболизма ксенобиотиков в биологических мембранах. — К.: Наук. думка, 1981. — 220 с.
2. Головенко Н. Я., Карасева Т. Л. Сравнительная биохимия чужеродных соединений. — К.: Наук. думка, 1983. — 200 с.

3. Метелица Д. И. Моделирование окислительно-восстановительных ферментов. — Минск: Наука и техника, 1984. — 293 с.

4. Castro C. E. Mechanisms of reaction of hemoproteins with oxygen and hydrogen peroxides in the oxidation of organic substrates // *Pharmacol. Therap.* — 1980. — N 10. — P. 171-189.

5. Kiese M. Nitrogen oxidation in ferrihemoglobin formation // *Xenobiotica.* — 1971. — N 1. — P. 553-562.

6. Esclade Z., Guillochon D., Thomas D. Aromatic hydroxylation in peroxidation by haemoglobin systems // *Xenobiotica.* — 1986. — N 7. — P. 615-624.

7. Тетрафенилпорфирин железа (III) в обращенных мицеллах поверхностно-активных веществ — модель пероксидазы / Д. И. Метелица, А. Н. Еремин, Н. Я. Головенко и др. // *Кинетика и катализ.* — 1987. — № 6. — С. 1315-1322.

8. Окисление ароматических аминов перекисью водорода при участии металлтетрафенилпорфиринов / Д. И. Метелица, А. Н. Еремин, Н. Я. Головенко и др. // *Вести АН БССР. Серия хим. наук.* — 1989. — № 1. — С. 58-64.

9. Головенко Н. Я. Современное состояние и пути развития некоторых аспектов биохимии, химии, молекулярной биологии и генетики цитохрома P-450 // *Совр. проблемы токсикологии.* — 2001. — № 3. — С. 17-23.

10. Mieval J. J. Monooxygenase activity of hemoglobin and myoglobin // *Review in biochemical toxicology.* — 1985. — N 7. — P. 1-66.

11. Tyce G. M., Sharpless N. S., Owen C. A. Demethylation in erythrocytes: A reaction involving hemoglobin // *Amer. J. Physiol.* — 1978. — N 235. — P. 150-172.

12. Sies H., Wendelm A., Bors W. Metabolism of organic hydroperoxides // *Metabolic basis of detoxication.* — N. Y.: Academic Press, 1982. — P. 307-322.

13. Головенко Н. Я., Галкин Б. Н. Цитохром P-450 зависимый путь окисления арахидоновой кислоты и ее метаболитов // *Укр. биохим. журнал.* — 1986. — № 2. — С. 104-116.

14. Головенко Н. Я., Галкин Б. Н. Биохимические механизмы простагландинсинтетазного соокисления ксенобиотиков // *Вопр. мед. химии.* — 1986. — № 2. — С. 9-15.

15. Nugteren D. H., Buytenher M., Christ-Hazelhot E. Enzymes involved in the conversion of endoperoxides // *Progress in lipid research.* — 1982. — N 2. — P. 162-172.

16. Marnett L., Panthananchal A., Reed G. Metabolic activation of 7,8-dihydroxy-7,8-dihydrobenzo[a]perene during prostaglandin biosynthesis // *Drug metabolism reviews.* — 1982. — N 2. — P. 235-247.

17. Богатский А. В., Головенко Н. Я. Роль стереохимических факторов в метаболизме лекарственных средств // *Вопр. стереохимии.* — 1977. — № 9. — С. 3-9.

18. Marnett L., Biehrowscki M., Luthauser M. Prostaglandin synthetas-dependent cooxygenation // *Prostaglandins and cancers.* — Washington, 1978. — 320 p.

УДК 577.158

Н. Я. Головенко

ФЕРМЕНТНЫЕ СВОЙСТВА МИОГЛОБИНА И ГЕМОГЛОБИНА

Рассмотрены данные о необычных свойствах миоглобина и гемоглобина, заключающихся в генерации активных форм кислорода и способствующих окислению многих органических веществ. Такие процессы могут быть условно отнесены к реакциям автоокисления гемопротеинов, пероксидазным и монооксигеназным реакциям и реакции соокисления. Представлены сравнительные структурные и функциональные свойства миоглобина и гемоглобина и ферментов гемопротеинов (пероксидаза, каталаза, CYP450).

Ключевые слова: миоглобин, гемоглобин, окисление ксенобиотиков, соокисление.

UDC 577.158

N. Ya. Golovenko

ENZYMATIC PROPERTIES OF MIOGLOBIN AND HEMOGLOBIN

It have been considered the data on unusual properties of myoglobin and hemoglobin which are associated with the generation of oxygen's active forms and promote the oxidation of many organic substances. The processes like these may be conditionally referred to the reactions of hemoprotein autooxidation, peroxidase and monooxidase reactions, and cooxidation. Comparative structural and functional properties of myoglobin and hemoglobin and hemoprotein enzymes (peroxidase, catalase, CYP450) have been presented.

Key words: myoglobin, hemoglobin, oxidation of xenobiotics, cooxidation.

ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ВТОРИННОЇ МЕТАБОЛІЧНОЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Прогрес у репродуктології безумовно пов'язаний із розробкою нових медичних технологій, які базуються на встановленні фундаментальних механізмів патогенезу. Вивчення впливу ксенобіотиків на стан репродуктивних функцій людини є одним із найбільш актуальних напрямків сучасної медицини. Результати досліджень свідчать про високий ступінь ризику порушення репродуктивних функцій під впливом іонізуючого випромінювання, солей важких металів, гербіцидів, поліциклічних сполук вуглецю, а також внаслідок споживання тютюну та алкоголю. Разом із тим, надходження ксенобіотиків до організму більшої частини населення України з продуктами харчування та питною водою, як правило, не перевищує нормативних рівнів за окремими сполуками. Проте при цьому кількість пацієнтів з патологією репродуктивної функції постійно зростає.

Тому водночас із більш глибоким вивченням кумулятивних ефектів ксенобіотиків на організм людини, на нашу думку, з'ясування патогенезу багатьох захворювань неможливе без подальшого аналізу фізіологічних механізмів гомеостазу. Доцільно відзначити, що в ході еволюції у ссавців, і зокрема в людини, сформувалися певні реакції, які дозволяють підтримувати фізіологічні константи внутрішнього середовища за умов досить широкого діапазону коливань факторів навко-

лишнього середовища. Висока надійність таких систем організму забезпечує також сталість життєво важливих фізіологічних констант за умов функціонального навантаження, зокрема при вагітності.

Так, наприклад, за даними літератури, фізіологічний перебіг вагітності у людини супроводжується закономірним зниженням активності монооксигеназних систем [2; 8]. Така пристосувальна реакція, згідно з висунутою нами гіпотезою, дозволяє знизити потужність систем біотрансформації ендогенних ліпофільних сполук, і в тому числі стероїдних гормонів, потреба в яких на період вагітності різко зростає. Проте таке становище призводить до того, що організм жінки стає більш уразливим до дії ксенобіотиків, знешкодження яких забезпечується також монооксигеназними системами [5; 8].

Саме із впливом ксенобіотиків пов'язують негативну тенденцію до зростання вагітностей із патологічним перебігом та погіршення стану здоров'я новонароджених. Слід відзначити, що системи біотрансформації ксенобіотиків у людини та тварин є філогенетично давнім механізмом, який залучений до метаболізму поживних і токсичних речовин [5]. У той же час сучасна діяльність людини супроводжується зростанням ксенобіотичного навантаження на організм, а також на ферментні системи, які виконують функції детоксикації. Крім того, суттєвий вплив на процеси, що розглядаються,

спричинюють фізичні фактори, наприклад, іонізуюче та короткохвильове випромінювання. Такі умови формують несприятливий фон, який значною мірою обумовлює виникнення низки порушень фізіологічних функцій в організмі людини.

Втім, стан механізмів біотрансформації ксенобіотиків протягом вагітності та фізіологічне значення цих процесів вивчені недостатньо. Деякі автори вважають, що монооксигеназні ферментні системи забезпечують захист організму від ендогенних та екзогенних токсичних сполук, а також тісно взаємодіють з імунною системою, яка відповідає за контроль антигенного складу організму. Відомо також, що за умов вагітності наявне пригнічення імунних реакцій, що розглядається як одна із фізіологічних передумов розвитку плода в організмі матері.

Дані літератури свідчать, що на фоні прееклампсії відбувається закономірне зростання кліренсу стероїдних гормонів [9; 10; 14]. Наші власні результати свідчать про те, що водночас зі зниженням концентрації статевих гормонів у плазмі крові вагітних з прееклампсією відзначається вірогідне зниження концентрації мінералокортикоїдів [7].

Слід зазначити, що чутливість людського організму до впливу ксенобіотиків у онтогенетичному аспекті є неоднаковою [5; 8]. Не викликають сумніву дані про те, що на ранніх етапах онтогенезу (тобто на етапі ембріогенезу), а також у

жінок під час вагітності чутливість до екологічно несприятливих факторів різко підвищується. Втім, механізми такої підвищеної чутливості не встановлені. При цьому стан і роль фізіологічної регуляції активності монооксигеназних систем біотрансформації речовин в адаптаційних механізмах організму за умов фізіологічної та патологічної вагітності вивчено недостатньо.

Наведені аргументи доводять, що такі дослідження можуть мати неабияку цінність як для практичної, так і теоретичної медицини, тому нами було проведено дослідження стану мікосомального окислення у жінок з нормальною і патологічною вагітністю в другому і третьому триместрах вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежені такі групи жінок: практично здорові невагітні (n=8); вагітні з фізіологічним перебігом вагітності в другому (n=9) і третьому (n=9) триместрах; вагітні з хронічним пієлонефритом у другому (n=11) і третьому (n=12) триместрах; вагітні з фетоплацентарною недостатністю в другому (n=17) і третьому (n=11) триместрах; а також вагітні з фетоплацентарною недостатністю, які до вагітності палили не менше однієї цигарки за добу у другому (n=7) і третьому (n=11) триместрах вагітності.

Динаміку кліренсу антипірину досліджували за даними вимірювання його концентрації в сліні. Функціональний стан нирок досліджували при водно-сольовому навантаженні. О 7.00 натще після взяття зразків сліни пацієнтки приймали разову дозу антипірину (10 мг на 1 кг маси тіла). Через годину після випорожнення сечового міхура випивали 0,25%-й розчин хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла і впродовж 60 хв перебували в сидячому положенні, після чого випорожняли сечовий міхур і збирали другу

порцію сліни. Наступні проби сліни збирали з інтервалом 1 год протягом 3 год. Водночас вивчали реакцію нирок на навантаження 0,25%-м розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла за результатами дослідження сечі, яку отримували через 60 хв після вживання розчину.

Концентрацію антипірину в сліні і в сечі визначали фотометричним методом [1] на спектрофотометрі СФ-46 (Росія) за реакцією з нітритом натрію в кислому середовищі. Концентрацію креатиніну сечі також визначали фотометричним методом у реакції з пікріновою кислотою на спектрофотометрі СФ-46 (Росія), а концентрацію білка в сечі — фотометричним методом за реакцією з сульфосаліциловою кислотою на КФК-3 (Росія). Осмоляльність сечі визначали кріоскопічним методом на осмометрі 3D3 (США). Верифікацію мікральбумінурії проводили з використанням тесту "Microalbuminuria" фірми "Roche" (ФРН). Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням коефіцієнта Стьюдента за загальноновизнаною методикою.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчалися результати досліджень вагітних у другому та третьому триместрах (табл. 1). Встановлено, що за умов водно-сольового навантаження показники об'єму діурезу здорових невагітних і вагітних з фетоплацентарною недостатністю суттєво не відрізняються. При цьому величини осмоляльності сечі у невагітних і вагітних з фізіологічним перебігом вагітності не відрізняються на фоні істотного зниження осмоляльності сечі у вагітних з фетоплацентарною недостатністю і хронічним пієлонефритом. Водночас екскреція осмотично активних речовин значно зменшується тільки в групі вагітних з пієлонефритом. Та-

кож у вагітних з пієлонефритом реєструються більш високі показники концентрації білка в сечі та його екскреції порівняно зі здоровими вагітними, а також зниження екскреції креатиніну. При вивченні метаболізму ксенобіотиків встановлено, що концентрація антипірину в сечі не має чітких міжгрупових відмінностей притому, що екскреція антипірину в групі здорових вагітних значно знижується порівняно з невагітними жінками, а у вагітних з фетоплацентарною недостатністю показник екскреції антипірину є найвищим.

Обстеження вагітних у третьому триместрі дозволило виявити, що в групі здорових вагітних на фоні зменшення осмоляльності сечі відбувається також зниження показників діурезу за умов водно-сольового навантаження (табл. 2), тобто в групі здорових вагітних зберігається низька екскреція осмотично активних речовин. Також у третьому триместрі на досить високому рівні зберігаються показники концентрації білка в сечі та його екскреції у вагітних з пієлонефритом. Показано, що найбільш високі значення екскреції антипірину є характерною ознакою вагітних з пієлонефритом і з фетоплацентарною недостатністю. У здорових вагітних екскреція антипірину зберігається на досить низькому рівні, проте вірогідно не відрізняється від аналогічного показника у групі здорових невагітних жінок.

Таким чином, наведені результати дозволяють зробити певні висновки про можливі причини, що впливають на кліренс антипірину у вагітних в нормі і при патологічному перебігу вагітності. Доцільно зауважити, що застосування водно-сольового навантаження дозволяє отримувати стандартизовані результати таких важливих функцій нирок, як осморегульовальна і екскреторна, від яких залежить кліренс кінцевих продуктів метаболізму

та ксенобіотиків. На користь такого твердження свідчать закономірні міжгрупові відмінності показників об'єму діурезу, екскреції осмотично актив-

них речовин і креатиніну. Слід додати, що зниження концентрації антипірину в слині (табл. 3, 4), можливо, обумовлено зниженням концентрації препара-

ту в позаклітинній рідині у вагітних з фетоплацентарною недостатністю і хронічним пієлонефритом внаслідок більш високого кліренсу сполуки.

Таблиця 1

Показники діяльності нирок вагітних у другому триместрі і здорових невагітних жінок за умов водно-сольового навантаження 0,25%-м розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла, $M \pm m$

| Показники | Здорові невагітні жінки, n=8 | Здорові вагітні, n=9 | Вагітні з ФПН, n=17 | Вагітні з хронічним пієлонефритом, n=11 |
|---|------------------------------|-----------------------------------|---|---|
| Діурез, мл/год | 129±25 | 95±23 | 128±13 | 96±26 |
| Осмоляльність сечі, мосмоль/кг | 602±47 | 570±41 | 418±36 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05 | 455±35 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05 |
| Екскреція осмотично активних речовин, мосмоль/год | 58±8 | 43±7 | 51±7 | 31±6 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05 |
| Білок сечі, мг/л | 24±5 | 32±7 | 20±3 | 91±14 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01 |
| Екскреція білка, мг/год | 1,8±0,4 | 2,1±0,5 | 2,4±0,4 | 4,9±0,8 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05 |
| Креатинін сечі, ммоль/л | 9,5±0,9 | 8,2±1,0 | 5,7±0,8 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05 | 6,5±0,7 P ₁ <0,05 |
| Екскреція креатиніну, ммоль/год | 0,85±0,11 | 0,58±0,14 | 0,73±0,09 | 0,40±0,06 P ₁ <0,05 |
| Антипірин сечі, мг/л | 20,3±0,9 | 17,4±1,2 | 22,8±0,7 | 18,9±0,4 |
| Екскреція антипірину, мг/год | 1,81±0,19 | 1,35±0,12 P ₁ <0,05 | 2,76±0,18 P ₁ <0,05 P ₂ <0,01 | 1,94±0,14 |

Примітка. У табл. 1, 2: n — кількість спостережень; P₁ — показник вірогідності відмінностей порівняно з невагітними; P₂ — показник вірогідності відмінностей порівняно зі здоровими вагітними.

Таблиця 2

Показники діяльності нирок вагітних у третьому триместрі і здорових невагітних жінок за умов водно-сольового навантаження 0,25%-м розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла, $M \pm m$

| Показники | Здорові невагітні жінки, n=8 | Здорові вагітні, n=9 | Вагітні з ФПН, n=11 | Вагітні з хронічним пієлонефритом, n=12 |
|---|------------------------------|-----------------------------------|---|---|
| Діурез, мл/год | 129±25 | 79±11 P<0,05 | 124±22 | 121±25 |
| Осмоляльність сечі, мосмоль/кг | 602±47 | 457±49 P ₁ <0,05 | 369±36 P ₁ <0,01 | 434±46 P ₁ <0,05 |
| Екскреція осмотично активних речовин, мосмоль/год | 58±6 | 30±5 P ₁ <0,01 | 50±7 P ₂ <0,05 | 44±8 |
| Білок сечі, мг/л | 24±9 | 44±8 P ₁ <0,01 | 29±4 P ₂ <0,05 | 56±5 P ₁ <0,01 |
| Екскреція білка, мг/год | 1,8±0,6 | 3,0±0,9 | 3,0±0,7 | 8,0±0,8 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01 |
| Креатинін сечі, ммоль/л | 9,5±1,2 | 8,0±1,4 | 7,2±0,4 | 8,3±0,7 |
| Екскреція креатиніну, ммоль/год | 0,85±0,11 | 0,51±0,09 P ₁ <0,05 | 0,86±0,13 P ₂ <0,05 | 0,85±0,12 P ₂ <0,05 |
| Антипірин сечі, мг/л | 20,3±1,1 | 24,6±1,2 | 23,8±0,8 | 24,4±1,0 |
| Екскреція антипірину, мг/год | 1,81±0,19 | 1,53±0,10 | 2,89±0,11 P ₁ <0,05 P ₂ <0,01 | 2,57±0,19 P ₁ <0,05 P ₂ <0,01 |

Необхідність дотримання стандартних умов у цьому разі продиктована тим, що антипірин є водорозчинною речовиною і виводиться переважно нирками [3]. Тому правомірність висновків про можливі механізми, що забезпечують кліренс антипірину, має підкріплюватись оцінкою функціонального стану головного еферентного органа регуляції водно-сольового обміну — нирок.

З нашої точки зору, виявлені закономірності, що описують міжгрупові відмінності екскреції антипірину у вагітних з різним перебігом вагітності в другому і третьому триместрах, мають таке пояснення. Згідно з даними літератури, за фізіологічного перебігу вагітності спостерігається зниження активності мікросомального окислення у людини і тварин [8]. Таке положення підтверджують наші результати, які демонструють більш низькі показники кліренсу антипірину у здорових вагітних, причому найменших значень цей показник досягає у другому триместрі вагітності, проте депресія мікросомальних систем біотрансформації зберігається і в третьому триместрі.

На перший погляд це виглядає не зовсім логічним, оскільки зниження ниркового кліренсу ксенобіотиків, а також ефективність систем захисту матері і плода від імовірного негативного впливу формує додатковий фактор ризику розвитку патології. Разом із цим, якщо припустити, що в еволюційному аспекті ферментні системи монооксигеназного окислення формувались не стільки для детоксикації чужорідних сполук, скільки для біотрансформації ендogenous субстратів, можна висунути гіпотезу про те, що зниження активності мікросомального окислення під час вагітності є одним із проявів адаптивних механізмів. Протиріччя, що виникає, на наш погляд, можна усунути, якщо припустити, що даний процес спрямований на підтри-

мання оптимальних концентрацій біологічно активних речовин, і в першу чергу статевих гормонів, які життєво необхідні для фізіологічного перебігу вагітності.

Дійсно, дані літератури і наші власні спостереження цілком збігаються із такими міркуваннями. Наприклад, популяційні дослідження показують, що зниження концентрації стероїдних гормонів (статевих і мінералокортикоїдів) є однією із найбільш ранніх й інформативних ознак розвитку фетоплацентарної недостатності [14]. Тим же часом наші власні дані вказують на те, що низький рівень альдостерону у другій половині вагітності реєструється в групі вагітних з прееклампсією [7]. Експериментально встановлені факти свідчать про те, що підвищення екскреції антипірину наявне в групі вагітних з фетоплацентарною недостатністю у другому триместрі вагітності, причому посилення екскреції антипірину відбувається на фоні несуттєвих змін функціонального стану нирок. Більше того, ниркове видалення осмотично активних речовин у цей час знижується, отже, зростання кліренсу антипірину, скоріше за все, є специфічною ознакою.

Можливо, що активація монооксигеназних систем, судячи за кліренсом антипірину, може призвести до прискорення біотрансформації стероїдних гормонів, в тому числі й естрогенів. У такому разі більш високий метаболічний кліренс гормонів може розглядатись як один із механізмів формування фетоплацентарної недостатності [9; 10], яка за походженням є вторинною і з виникненням якої пов'язаний патологічний перебіг вагітності. Справедливо відзначити, що в групі вагітних із хронічним пієлонефритом у третьому триместрі вагітності ми також спостерігали суттєве посилення екскреції антипірину, однак, на нашу думку, таке зростання є озна-

кою порушення адаптивних реакцій організму системного характеру, що проявляється в більш віддалені терміни вагітності порівняно з групою з фетоплацентарною недостатністю.

Цілком можливо, що порушення функції нирок, які є характерними для патології вагітності, певною мірою обумовлені вторинною альдостероновою недостатністю внаслідок високого метаболічного кліренсу гормону, який, в свою чергу, залежить від інтенсивності біотрансформації мікросомальними ферментними комплексами.

Таким чином, зниження активності монооксигеназних ферментних систем на різних термінах фізіологічного перебігу вагітності слід розглядати як один із механізмів, що забезпечує підтримання високого анаболічного потенціалу жіночого організму шляхом формування оптимальних концентрацій ендogenous субстратів і регуляторних молекул, в першу чергу — стероїдних гормонів. Проте несприятливе екологічне середовище, вживання алкоголю, тютюнопаління, хронічні інфекційні захворювання та стресові ситуації здатні розблокувати механізми, що здійснюють фізіологічну інгібіцію мікросомального окислення. Останніми ланками в низці таких подій є і реактивація мікросомального окислення, що за умов вагітності може вважатися основою дисрегуляторних порушень. Ці порушення проявляються у змінах гормонального фону на ранніх етапах вагітності з подальшим розвитком патології, в першу чергу фетоплацентарної недостатності, яку слід розглядати як вторинну метаболічну.

Наші твердження базуються на повідомленнях про негативний вплив споживання тютюну на перебіг вагітності, що характеризується більш частим розвитком фетоплацентарної недостатності, гіпотрофією плода

та іншими ускладненнями. Разом із тим, механізми патогенної дії паління на організм вагітних вивчені недостатньо. В експериментальних дослідженнях і клінічних спостереженнях встановлено, що паління викли-

кає прискорений нирковий кліренс естрогенів у вагітних [11] і невагітних [13] жінок. Втім, не зрозуміло, чи є такий ефект специфічним для окремих ферментних систем, субстратом до яких є складові тю-

нюнового диму, зокрема бензпирен [12], чи описаний в літературі вплив паління є проявом індукції усіх мікосомальних ферментних систем. Крім того, досить актуальне питання, наскільки стійкою є реактивація

Таблиця 3

Динаміка концентрації антипірину в слині невагітних жінок, а також у здорових вагітних і вагітних із фетоплацентарною недостатністю, мкг/мл, $M \pm m$

| Групи пацієнтів | Через 2 год | Через 3 год | Через 4 год | Через 5 год |
|-----------------------|----------------------------|--|--|--|
| Невагітні жінки, n=14 | 12,45±0,59 | 11,31±0,47 | 9,92±0,47 | 8,62±0,54 |
| Здорові вагітні, n=16 | 12,72±0,87 $P_2 < 0,01$ | 13,48±0,44 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ | 12,42±0,53 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ | 12,18±0,37 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ |
| Вагітні з ФПН, n=15 | 8,99±0,65 | 9,64±0,63 | 9,88±0,59 | 8,18±0,64 |

Примітка. n — кількість спостережень; P_1 — показник вірогідності міжгрупових відмінностей здорових вагітних порівняно з невагітними жінками; P_2 — показник вірогідності міжгрупових відмінностей здорових вагітних порівняно з вагітними з ФПН.

Таблиця 4

Динаміка концентрації антипірину в слині у здорових вагітних і вагітних із хронічним піелонефритом після прийому антипірину, мкг/мл, $M \pm m$

| Групи пацієнтів | Через 2 год | Через 3 год | Через 4 год | Через 5 год |
|-------------------------------|-------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Здорові вагітні, n=16 | 12,72±0,87 | 13,48±0,44 | 12,42±0,53 | 12,18±0,37 |
| Вагітні з піелонефритом, n=12 | 11,54±1,19 | 10,87±1,24 $P < 0,05$ | 10,0±0,88 $P < 0,05$ | 10,6±0,67 $P < 0,05$ |

Примітка. n — кількість спостережень; P — показник вірогідності міжгрупових відмінностей.

Таблиця 5

Показники діяльності нирок вагітних із фізіологічним перебігом вагітності і вагітних із фетоплацентарною недостатністю в другому триместрі, що палили і не палили до вагітності, за умов водно-сольового навантаження 0,25%-м розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла, $M \pm m$

| Показники | Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності в другому триместрі, n=9 | Вагітні з ФПН в другому триместрі, n=10 | Вагітні з ФПН, які палили в другому триместрі, n=7 |
|---|---|---|--|
| Діурез, мл/год | 95±13 | 107±10 | 128±12 |
| Осмоляльність сечі, мосмоль/кг | 570±51 | 637±44 | 358±53 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,01$ |
| Екскреція осмотично активних речовин, мосмоль/год | 43±10 | 54,8±7,8 | 40,7±7,1 |
| Білок сечі, мг/л | 32±10 | 24±6,3 | 28±3 |
| Екскреція білка, мг/год | 2,1±0,3 | 1,8±0,3 | 3,4±0,5 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,01$ |
| Креатинін сечі, ммоль/л | 8,2±1,0 | 8,0±0,7 | 6,7±0,9 |
| Екскреція креатиніну, ммоль/год | 0,58±0,08 | 0,68±0,08 | 0,79±0,10 |
| Антипирин сечі, мг/л | 17,4±0,9 | 23,9±1,0 $P_1 < 0,05$ | 21,0±1,2 |
| Екскреція антипірину, мг/год | 1,35±0,12 | 2,27±0,22 $P_1 < 0,05$ | 2,48±0,29 $P_1 < 0,05$ |

Примітка. У табл. 5,6: n — кількість спостережень; P_1 — показник вірогідності відмінностей порівняно з групою здорових вагітних; P_2 — показник вірогідності відмінностей порівняно з групою вагітних з ФПН, що не палили.

монооксигеназних комплексів протягом вагітності. Нами висунуто припущення про те, що паління як один із шляхів підвищення ксенобіотичного навантаження на організм матері та дитини може бути провідною патогенетичною ланкою ускладнень вагітності.

З метою перевірки гіпотези нами проведено вивчення кліренсу антипірину як одного з маркерів функціонального стану монооксигеназної системи організму вагітних. Під нашим спостереженням перебувало 39 вагітних з фетоплацентарною недостатністю, із них перша група (група порівняння) — 21 вагітна, друга група — 18 вагітних, які до вагітності палили не менше однієї цигарки за добу. Вивчено функції нирок у здорових вагітних і вагітних з фетоплацентарною недостатністю у другому триместрі (табл. 5).

Результати свідчать про те, що у жінок, які палили до вагітності, відбуваються більш суттєві порушення функціонального стану нирок: зниження осмоляльності сечі і помірна протеїнурія. При цьому відзначається збільшення ниркового кліренсу антипірину як за рахунок зростання його концентрації в сечі, так і внаслідок

збільшення діурезу. У третьому триместрі вагітності показники функціонального стану нирок вагітних, що палили, ще більш суттєво відрізняються: зростає діурез, підвищується екскреція осмотично активних речовин, реєструється протеїнурія. Показники ниркового кліренсу антипірину мають спрямованість, аналогічну тій, що відзначалась у другому триместрі. Як свідчать дані літератури, паління є дуже небезпечним фактором для стану здоров'я матері та дитини. Дослідження показали, що компоненти тютюнового диму здатні нагромаджуватися переважно в тканинах плода порівняно з тканинами матері [11]. Крім того, речовини, що входять до складу тютюнового диму, сприяють підвищенню активності монооксигеназних систем, у тому числі і за рахунок стимуляції синтезу ферментів *de novo*.

Результати наших досліджень показують, що в групі вагітних із фетоплацентарною недостатністю, які до вагітності палили, відбувається закономірне зростання екскреції антипірину. За даними літератури, кліренс антипірину є досить точним показником стану активності мікросомальних сис-

тем біотрансформації у людини [6].

Привертає до себе увагу той факт, що ступінь підвищення екскреції антипірину збігається з найбільш вираженими змінами діяльності нирок вагітних. Так, у вагітних з фетоплацентарною недостатністю внаслідок паління ми реєструємо підвищення екскреції осмотично активних речовин, білка і фосфатів. Водночас сукупність наведених даних свідчить про те, що порушення діяльності нирок вагітних цієї групи не слід розглядати як головну причину зростання ниркового кліренсу антипірину [4]. Імовірно, що компоненти тютюнового диму — це фактори, які підсилюють тенденції, що спостерігаються при фетоплацентарній недостатності, зокрема є додатковими стимулами монооксигеназних систем, в тому числі і на рівні головного еферентного органа регуляції водно-сольового обміну — нирок.

Таким чином, проведені дослідження дозволили встановити, що застосування антипіринового тесту в групах здорових вагітних, вагітних з фетоплацентарною недостатністю і вагітних з фетоплацентарною недостатністю на фоні паління та

Таблиця 6

Показники діяльності нирок вагітних з фізіологічним перебігом вагітності і вагітних з фетоплацентарною недостатністю у третьому триместрі, що палили і не палили до вагітності, за умов водно-сольового навантаження 0,25%-м розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла, $M \pm m$

| Показники | Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності у третьому триместрі, n=9 | Вагітні з ФПН у третьому триместрі, n=11 | Вагітні з ФПН, які палили у третьому триместрі, n=11 |
|---|--|--|--|
| Діурез, мл/год | 79±12 | 121±18 | 124±19 P ₁ <0,05 |
| Осмоляльність сечі, мосмоль/кг | 457±49 | 432±32 | 398±45 |
| Екскреція осмотично активних речовин, мосмоль/год | 30±5 | 39,9±3,1 | 54,8±5,7 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05 |
| Білок сечі, мг/л | 44±13 | 32±13 | 36±10 |
| Екскреція білка, мг/год | 2,9±0,9 | 3,4±0,9 | 5,0±1,2 |
| Креатинін сечі, ммоль/л | 8,0±1,6 | 7,4±1,5 | 6,2±1,3 |
| Екскреція креатиніну, ммоль/год | 0,51±0,09 | 0,72±0,16 | 0,74±0,18 |
| Антипирин сечі, мг/л | 24,6±1,8 | 22,0±1,6 | 22,1±1,4 |
| Екскреція антипірину, мг/год | 1,53±0,20 | 2,31±0,34 | 2,72±0,22 P ₁ <0,05 |

хронічного пієлонефриту за умов водно-сольового навантаження 0,25%-м розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла спричинює зміни функціонального стану нирок у всіх групах вагітних з фетоплацентарною недостатністю, які проявляються у зниженні здатності органа формувати концентровану сечу, а також у підвищенні екскреції білка й осмотично активних речовин. Слід відзначити, що наведені зміни мають найбільш виражений характер у третьому триместрі.

На підставі отриманих даних робимо висновок про те, що висока активність мікросомального окислення, особливо на фоні паління, збігається з найбільш вираженими змінами каналцевого транспорту речовин. Сукупність результатів дозволяє висунути гіпотезу про те, що стимуляція монооксигеназних систем під час вагітності посідає важливе місце в патогенезі фетоплацентарної недостатності, у зв'язку з чим паління, що є одним із прикладів ксенобіотичного навантаження, слід розглядати як суттєвий етіологічний фактор у виникненні фетоплацентарної недостатності.

Отже, результати власних досліджень дозволяють нам висунути гіпотезу, що в патогенезі прееклампсії важливу роль відіграють патогенетичні

механізми зриву адаптації жіночого організму до перебігу вагітності, що проявляється в блокуванні фізіологічної інгібіції мікросомального окислення і призводить до формування вторинної метаболічної фетоплацентарної недостатності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Асатиани В. С. Биохимическая фотометрия. — М.: Изд-во АН СССР, 1957. — 667 с.
2. Асымбекова Г. У. Проспективное изучение фармакокинетики антипирина при беременности // Акушерство и гинекология. — 1995. — № 2. — С. 19-22.
3. Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул: Алтайс. книж. изд-во, 1972. — 199 с.
4. Кліренс антипірину як показник ускладнення вагітності / А. І. Гоженко, Т. Я. Москаленко, С. І. Доломатов та ін. // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Фенікс, 2001. — С. 150-151.
5. Головенко Н. Я., Карасева Т. Л. Сравнительная биохимия чужеродных соединений. — К.: Наук. думка, 1983. — 200 с.
6. Заводник Л. Б., Лукиенко П. И., Бушма М. И. Оценка монооксигеназной функции печени по кинетике антипирина и его метаболитов в жидких средах организма // Фармакол. и токсикология. — 1989. — Т. 52, № 3. — С. 95-101.
7. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система у вагітних з гестозом /

В. М. Запорожан, А. А. Свірський, А. І. Гоженко та ін. // Мед. хімія (Тернопіль). — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 55-57.

8. Новиков В. Д., Горбачев Е. М. Беременность и токсиканты. — Новосибирск: СО «Наука», 1986. — 160 с.

9. Bhansali K. G., Eugere E. J. Quantitative determination of 17 beta-estradiol and progesterone in cellular fractions of term placentae of normal and hypertensive patients // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. — 1992. — Vol. 77, N 2. — P. 161-169.

10. The effect of smoking in pregnancy on maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol, human chorionic gonadotrophin, progesterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels / H. S. Cuckle, N. J. Wald, J. W. Densem et al. // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1990. — Vol. 97, N 3. — P. 272-274.

11. Economides D., Braithwaite J. Smoking, pregnancy and the fetus // J. Roy. Soc. Health. — 1994. — Vol. 114, N 4. — P. 198-201.

12. Expression of cytochrome P450 (CYP) forms in human fetal and placenta tissues / J. Hakkola, M. Pasanen, J. Hukkanen et al. // Hum. and Exp. Toxicol. — 1994. — Vol. 13, N 11. — P. 796.

13. Increased urinary catechol estrogen excretion in female smokers / J. J. Michnovicz, H. Naganuma, R. J. Hershcopf et al. // Steroids. — 1988. — Vol. 52, N 1-2. — P. 69-83.

14. Salas S. P., Rosso P. A longitudinal study of plasma volume and hormonal changes in women with preeclampsia // Hypertension. — 1995. — Vol. 25, N 6. — P. 1363.

УДК 618.3:618.36-008.64

В. М. Запорожан, С. І. Доломатов, Т. Я. Москаленко
ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ВТОРИННОЇ МЕТАБОЛІЧНОЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

За умов водно-сольового навантаження проведені дослідження ниркового кліренсу антипірину як показника стану монооксигеназних ферментних систем у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та у вагітних з фетоплацентарною недостатністю, в тому числі на фоні паління і хронічного пієлонефриту. Встановлено, що в усіх групах вагітних з фетоплацентарною недостатністю спостерігаються підвищення ниркової екскреції антипірину, а також закономірні зміни функціонального стану нирок. Результати проведених досліджень дозволяють висунути гіпотезу, що в патогенезі прееклампсії важливу роль відіграють індуковані ксенобіотиками патогенетичні механізми зриву адаптації жіночого організму до перебігу вагітності.

Ключові слова: вагітність, людина, фетоплацентарна недостатність, мікросомальне окислення, функція нирок.

UDC 618.3:618.36-008.64

V. M. Zaporozhan, S. I. Dolomatov, T. Ya. Moskalenko
ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS OF THE SECONDARY METABOLIC FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

There was investigated the renal clearance of antipirin as the showing of state of monooxygenase enzymatic systems in pregnant with the physiologic pregnancy and in pregnant with the fetoplacental insufficiency including smoking and chronic pyelonephritis. The increasing of the renal excretion of antipirin as well as changes in the functionale state of renals are observed in all groups of pregnant with fetoplacental insufficiency. That leads us to the the hypothesis of an important role in pathogenesis of preeclampsia, pathogenetic mechanisms of disorder in a female organism's adaptation during pregnancy that are inducted by antibiotics.

Key words: pregnancy, human, fetoplacental insufficiency, microsomal oxidation, renal function.

УДК 616-073-916+617. 55. 08

А. И. Гоженко, д-р мед. наук, проф., В. В. Мищенко, д-р мед. наук, доц.,
В. С. Ветошников

ДИСТАНЦИОННАЯ РАДИАЦИОННАЯ ДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕПЛОМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Одесский государственный медицинский университет

Вопросы совершенствования диагностики и дифференциальной диагностики острых воспалительных хирургических заболеваний органов брюшной полости, контроля за динамикой течения послеоперационного периода, регенеративными процессами в операционной ране остаются актуальными и представляют большую медицинскую и социальную проблему [42].

Это связано с получением новых данных об этиологии и патогенетических механизмах, со значительным количеством случаев изменения классических признаков возникновения, течения, исходов острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости, совершенствованием диагностических методов и лечебно-профилактических подходов в данном разделе хирургии [51].

Значительные достижения последнего времени в изучении этиопатогенетических механизмов острого панкреатита, острого холецистита, острого аппендицита, перитонита различной этиологии, применение современных клиничко-лабораторных, инструментальных методов исследования (компьютерная томография, магнитноядерный резонанс, ультразвуковое сканирование, эндолапароскопия, стандартные высокоточные лабораторные комплексы)

позволили повысить диагностический уровень при хирургических заболеваниях [2]. Однако специфическая объективизация данных течения послеоперационного периода, раннее прогнозирование и диагностика возникновения воспалительных явлений в операционной ране постоянно требуют совершенствования [42].

Острые воспалительные хирургические заболевания органов брюшной полости на различных этапах развития сопровождаются метаболическими и гемодинамическими сдвигами, что в свою очередь проявляется изменением состояния теплового баланса и степени интенсивности теплопотерь в инфракрасном диапазоне, характер которых в комплексе с другими методами можно использовать в диагностических и прогностических целях [8; 46]. В современной клинике недостаточны диагностические подходы, позволяющие оценивать каждый из вышеназванных процессов. В тоже время, имеется лишь единственный параметр, который представляет собой совокупность характеристик метаболизма и гемодинамики. Это уровень теплового баланса органов и тканей [35; 43; 49; 54; 58; 59].

Следовательно, отслеживая и определяя состояние и уровень теплового баланса орга-

нов и тканей, можно получить объективную характеристику различных процессов, в том числе и воспалительных [8; 43].

Известно, что теплоизлучение человеческого тела пропорционально четвертой степени температуры его поверхности. Температура кожи может меняться в широких пределах в результате воздействия различных факторов и при нормальных условиях изменяется в пределах 30,5–35,5 °С. Так как кожа отделяет внутренние органы от окружающей среды, ее температура зависит в значительной степени от тех изменений, которые происходят как внутри организма, так и во внешней среде. Температура внутренних органов и сред у человека в покое в норме является более стабильной и колеблется от 36,7 до 37,5 °С, вследствие чего градиенты температуры между внутренними органами и кожей остаются в норме стабильными. Любые изменения этой стабильности вызывают ряд терморегуляторных реакций, которые устанавливают новый уровень равновесия [49; 54; 58; 60].

Возможности распознавания различных заболеваний и повреждений значительно расширились благодаря применению метода термографии, так как тепловое излучение человеческого тела обладает больши-

ми информационными возможностями [1–6; 9; 13–15; 20; 22–24; 26–28; 34].

Метод инфракрасной термографии, или тепловидения, был предложен и разработан канадцем R. N. Lawson (1956) [56]. В основе метода лежит регистрация с помощью специальной аппаратуры спонтанного инфракрасного излучения кожи и других биологических объектов [10; 11; 29; 30; 36; 55; 57]. Существующие дистанционные и контактные методы термографии вследствие достаточно большого количества ложноположительных и ложноотрицательных результатов исследования из-за преимущественно качественного характера оценки регистрируемых параметров, отсутствия или наличия низкоинформативных количественных показателей порождают субъективизм при расшифровке результатов. Кроме того, в силу дороговизны используемых технических средств, а также ограничения возможности применения метода термографии в определенных условиях он недостаточно внедрен в повседневную работу практического здравоохранения [31; 32; 37; 38; 40; 41; 44; 47; 52; 53].

Классическая дистанционная термография проводится при помощи комплекса, состоящего из сканирующего устройства (тепловизора), устройств визуализации и управления, которые обеспечивают формирование термоизображения, его обработку, хранение. Использование в качестве процессора серийно выпускаемых ПЭВМ типа IBM РСХТ/АТ со специальным программным обеспечением и создание специализированных процессорных устройств с аппаратной поддержкой сервиса в диагностическом комплексе направлены на снижение степени погрешности при трактовке термограмм. Однако в практике, особенно в случае создания специализированных процес-

сорных устройств с аппаратной поддержкой сервиса, такие комплексы малоэффективны и менее привлекательны для врача, тем более что стоимость такого комплекса в 10–100 раз выше, чем серийных, обычных тепловизоров, а практическая работа предполагает наличие у врача определенных технических знаний [18; 19].

Одним из вариантов термодиагностики является жидкокристаллическая термография [12; 14; 55; 57], которую авторы применяли в диагностике острого аппендицита, язвенной болезни желудка, заболеваний легких.

Другой подход в решении проблемы дистанционной теплотометрии разработан А. И. Гоженко и соавторами (1989), которые предложили способ дистанционной радиационной динамической теплотометрии (ДРДТ) как метод исследования различных патологических состояний. В этом случае авторы подразумевали, что, измерив исходный тепловой поток в исследуемой зоне, наблюдая за его изменением в динамике, а также используя функциональные нагрузки, по характеру плотности теплового потока, амплитуде, колебательности, синфазности, которые применяются для описания перехода в устойчивое состояние, можно судить о наличии патологических изменений в органе. В литературе упоминается о различных видах функциональных проб, применяемых в термографии: холодная проба, внутривенное введение 5,0 г 2,4%-го раствора эуфиллина; 20,0 г 40%-го раствора глюкозы; 1,0 г никотиновой кислоты внутримышечно и др. [16; 17; 48]. В последующем, анализируя существующие функциональные нагрузки, применяемые в термографии, мы посчитали целесообразным подразделить динамическую термографию на спонтанную (неиндуцированную) и индуцированную.

Неиндуцированная дина-

мическая термография — это метод динамической радиационной дистанционной теплотометрии поверхности тела человека в естественных условиях пребывания пациента без применения нагрузочных проб. Индуцированная динамическая термография — отслеживание динамики теплового баланса органов и тканей методом дистанционной радиационной динамической теплотометрии в условиях динамики, при применении метаболических и функциональных нагрузок на организм [6].

Следует указать, что термографические исследования после применения нагрузок (холодовая проба, проба с введением глюкозы, эуфиллина и др.) были названы Л. Г. Розенфельдом методом активной термографии [41].

Использование методов термографии при различных хирургических заболеваниях с целью диагностики, выбора тактики лечения, контроля за течением послеоперационного периода и состоянием операционной раны применялись многими авторами [14; 20; 22–24; 26–28; 39]. Ряд авторов видят повышение диагностических возможностей термографических методов в проведении динамического наблюдения за интенсивностью инфракрасного излучения [10; 18; 19].

Одним из преимуществ дистанционной теплотометрии является отсутствие непосредственного контакта с обследуемой областью, что очень важно в хирургии с точки зрения асептики [14; 28; 39]. Несмотря на большой опыт клинической термографии, критерии нормального распределения плотности теплового потока (ПТП) на передней брюшной стенке недостаточно полны и схематичны. Вот почему необходимо ориентироваться на «усредненные» типы топографического (по областям передней брюшной стенки) характера ПТП в норме для понимания причин

возникновения патологии органов брюшной полости [49].

Динамическая радиационная дистанционная теплотметрия, в том числе сопоставление ПТП с клинико-лабораторными, инструментальными, патоморфологическими показателями, в диагностике острых заболеваний органов брюшной полости, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы, оценке течения послеоперационного периода, прогнозировании и диагностике воспалительных процессов в ране по существу не была разработана [27; 60].

Основой для инструментального обеспечения проводимых исследований послужил разработанный нами информационно-диагностический комплекс «Термодин» (Решение комитета по новой технике Украины № 460/97 от 7.08.1997 г.) [45].

Информационно-диагностический комплекс «Термодин» предназначен для оценки методом динамической теплотметрии функционального состояния органов и тканей по результатам регистрации инфракрасного излучения, динамики теплового состояния и определения относительного изменения теплового потока в области их проекции на поверхность кожного покрова. Первичные регистрируемые значения, а также математически обработанные представлены в виде графиков и таблиц на экране дисплея. Возможно получение копии на регистрирующем устройстве типа плоттер.

По своему исполнению комплекс можно отнести к группе инфракрасных радиометров с микропроцессорной обработкой регистрируемых значений теплового потока в виде инфракрасного излучения по специально разработанной программе. Комплекс эксплуатируется в нормальных климатических условиях при температуре окружающего воздуха 10–35 °С,

относительной влажности при 25 °С не более 80 %, атмосферном давлении 720–780 мм рт. ст. Основные технические характеристики: порог температурной чувствительности — 0,1 °С; температура исследуемого объекта — 24–42 °С; время одной экспозиции — 1,5 с.

Комплекс состоит из головки с теплоприемником, микроконтроллера, видеомонитора в исполнении «Термодин-1». Промежуточный блок записи информации с кассетой входит дополнительно в состав комплекса «Термодин-2».

Головка содержит тепловой приемник с инфракрасными фильтрами и рефлекторной оптикой, затвор и его привод, опорный источник теплового излучения, усилитель, преобразователь, вторичный источник питания, насадку. В микроконтроллер входит центральный процессор и стабилизированный источник питания. Промежуточный блок информации с кассетой предназначен для записи регистрируемой информации на кассету ОЗУ с последующей ее обработкой микроконтроллером либо выводением на видеомонитор.

Принцип действия комплекса основан на регистрации радиационного теплового потока с поверхности исследуемого объекта, который через инфракрасный фильтр и оптическую систему поступает на чувствительный элемент приемника теплового излучения, где он преобразуется в пропорциональный аналоговый электрический сигнал, а оттуда — на преобразователь напряжения в частоту. Частотный сигнал от головки с тепловым приемником поступает в микроконтроллер для обработки программ, что позволяет получить на экране видеомонитора график изменения интенсивности теплового излучения от выбранных точек поверхности в течение определенного временного отрезка либо получить кривую распределения интенсивности

теплового потока на данной поверхности. Набор программ, записанных в ПЗУ микроконтроллера, позволяет выбрать один из вариантов.

Режим «Термопрофиль» позволяет вести непрерывное наблюдение в реальном масштабе времени за изменением теплового потока при ручном сканировании исследуемой зоны. Значение теплового потока может быть занесено в память микроконтроллера и выведено на экран дисплея для дальнейшего сравнительного анализа. При сравнительном анализе разность значений теплового потока в любых двух записанных точках представляется в температурной шкале градусов Цельсия.

«Режим-1» — аналог режима «Термопрофиль», но отличается тем, что позволяет вести измерения теплового потока через устанавливаемые промежутки времени (динамика одной точки), или графический профиль теплового излучения в нескольких точках (топография теплового поля).

«Режим-2», «Режим-3» позволяют вести исследования динамики теплового потока излучения в нескольких точках, одна из которых служит контрольной. Результаты обработки полученной информации выводятся на экран дисплея в виде таблицы первичных измерений, таблицы результатов математической обработки измерений, графика динамики изменения теплового потока в каждой точке, кроме контрольной.

По представленному на экране дисплея графическому результату можно охарактеризовать переход системы из одного устойчивого состояния в другое.

Для снижения степени влияния кожи и подкожной клетчатки на процесс теплового излучения из глубоких структур человеческого тела на поверхность, более четкого и наглядного представления о характере и динамике ПТП в исследу-

емых областях использована расчетная величина — отклонение ПТП в процентах от средней в исследуемой области, от исходной в данной области по сравнению с симметричной и в динамике наблюдения, позволяющая перевести абсолютные величины в относительные, которая вычисляется по формуле:

$$J = [(P_n : P_{on}) - (P_f : P_{of})] \times 100,$$

где J — отклонение ПТП от средней в исследуемой области или исходной, %; P_n — ПТП обследуемой области в фиксированное время; P_{on} — средняя ПТП в исследуемой области или исходная; P_f — ПТП фона в фиксированное время; P_{of} — исходная ПТП фона, 100 — коэффициент перерасчета, % [50].

Нами изучена ПТП по областям передней брюшной стенки у 390 практически здоровых людей в зависимости от типа конституции, возраста, пола, сезона года, времени суток, приема пищи [7; 21; 25; 33]. Картина распределения интенсивности теплового излучения по областям передней брюшной стенки относительно средней по брюшной полости была следующей: эпигастральная область — (-11,8 %), правое подреберье — (-10,2 %), левое подреберье — 0 %, правая подвздошная область — 6,7 %, левая подвздошная область — 5,5 %, надлобковая область — (-0,8 %), область пупка — 9,8 % [27; 34].

Обследовано методом ДРДТ 167 больных острым аппендицитом [13; 22; 24; 26]. У 27 из них проведено динамическое наблюдение в предоперационном периоде и у 13 диагноз острого аппендицита был исключен. Установлено, что отклонение ПТП в процентах в правой подвздошной области от левой у практически здоровых людей составляет 4,2 %, а при остром аппендиците 8–10,4 %, флегмонозном 11–13 %, гангренозном 15–16 %. При отклонении ПТП в пределах 3–4 % диагноз ост-

рого аппендицита сомнителен, однако повышение ее до 8 % от исходной в динамике наблюдения позволяет установить правильный диагноз [10; 23; 29].

Метод ДРДТ применен также у 63 больных холециститом [23; 27; 29; 32]. Для калькулезного холецистита характерно повышение ПТП в подреберьях, особенно в правом, эпигастральной области. По сравнению с исходным уровнем ПТП в правом подреберье при хроническом калькулезном холецистите в стадии ремиссии отклонение при обострении равняется 8,6 %, а при остром холецистите — 16,9 %. При купировании болевого приступа, снижении воспалительных явлений ПТП в правом подреберье уменьшается, составляя -5 % через 24 ч от начала лечения и -12,1 % — через 48 ч от исходного уровня.

Изучен характер теплового излучения у 27 больных панкреатитом [34]. При этом отклонение ПТП в проекции поджелудочной железы в процентах от средней по брюшной полости при хроническом панкреатите вне обострения процесса составляет 5,2 % против 6,8 % у практически здоровых людей и резко возрастает при остром панкреатите до 10,2 %, панкреонекрозе — до 18,4 %. Положительный эффект консервативной терапии проявляется в снижении уровня теплового потока из проекции поджелудочной железы в динамике наблюдения: -0,5; -2,9; -4,4; -5,3 % на 2, 4, 6, 8-е сутки.

Таким образом, разработанный нами принципиально новый подход к термодиагностике на основе динамического наблюдения за тепловыми потоками позволил прийти к следующим заключениям. В норме у здорового человека тепловой баланс органов брюшной полости гетерогенен и в основном отражает характер функции органов и тканей. В процессе жизнедеятельности человека тепловой баланс органов брюш-

ной полости меняется, однако эти изменения не носят существенного характера в зависимости от конституции, пола, возраста, сезона года, времени суток, приема пищи и при разработке диагностических алгоритмов могут не учитываться.

Диагностические алгоритмы, разработанные на основе данных о тепловом балансе у здоровых лиц и больных с соответствующей патологией органов брюшной полости, являются основой для дальнейшего совершенствования диагностики острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости (аппендицит, холецистит, панкреатит) и позволяют проследить за динамикой развития патологического процесса, что, безусловно, в значительной степени повышает возможности хирурга при выборе оперативной тактики на основе оценки местных изменений в зоне воспаления. Следует отметить, что данный подход оценки состояния органов и тканей по их тепловому балансу, по-видимому, найдет и более широкое применение в клинической практике, являясь одной из немногих технологий в прижизненной оценке метаболизма и кровотока в отдельных органах и тканях организма человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейчин М. А. Теплобачення в медицині. — К.: Знання, 1990. — 48 с.
2. *Возможности компьютерной томографии в диагностике калькулезного холецистита и холангиолитиаза* / В. В. Хацко, И. В. Мухин, Ф. А. Греджев и др. // *Анналы хирург. гепатологии.* — 1998. — Т. 3, № 3. — С. 112-113.
3. *Волошин Г. Г. Термографія в діагностиці гострої пневмонії* // Укр. АН Нац. прогресу. Відділення мед.-біол., хім. і аграр. наук: Наук. записки. — К., 1997. — Ч. 1. — С. 124-125.
4. *Гладников Г. П., Комаров Ф. И. Иерархическая термодинамика и геронтология* // *Вестн. РАМН.* — 1996. — № 6. — С. 31-38.
5. *Гоженко А. І., Дикусаров В. В., Оренчук В. С. Взаємозв'язок рівня радіаційних тепловтрат з плаценти та її функції при ЕПН-гестозі* // *Праці наук. конф. «Актуальні питання морфогенезу».* — Чернівці, 1996. — С. 87.

6. *Гоженко А. И., Калугин В. А., Григорийшин П. М.* Тепловая радиация поясничной области и ее возможная связь с функцией почки // Физиол. человека. — 1988. — Т. 14, № 6. — С. 1020-1023.
7. *Гоженко А. И., Мищенко В. В.* Добові коливання теплового потоку з органів черевної порожнини у практично здорових людей // Сучасні аспекти невідкладної медичної допомоги: Матеріали ювіл. наук.-практ. конф., присвяч. 25-річчю створення Львівської міської клінічної лікарні швидкої допомоги, 27–28 лютого 1997 р. — Львів, 1997. — Кн. 3. — С. 127.
8. *Горизонтов П. Д.* Гомеостаз. — М.: Медицина, 1981. — 576 с.
9. *Диагностическая ценность тепловидения при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей / Е. И. Игнатъев, Т. Г. Райгородская, В. Н. Кошелев, И. Х. Варакс // Вестн. хирургии. — 1994. — Т. 152, № 1–2. — С. 41-43.*
10. *Динамическая теплотметрия: технология, приборное обеспечение, методики / А. И. Гоженко, В. В. Мищенко, А. И. Верба и др. // Вестн. мор. медицины. — 1998. — № 2. — С. 12-15.*
11. *Драгун В. Л., Филатов С. А.* Вычислительная термография, применение в медицине. — Минск: Наука и техника, 1992. — 232 с.
12. *Жидкие кристаллы в морской медицине / Под ред. А. А. Лобенко. — К.: Наук. думка, 1992. — 98 с.*
13. *Запорожченко Б. С., Мищенко В. В.* Метод дистанционной радиационной динамической теплотметрии в диагностике острого аппендицита // Укр. АН Нац. прогрессу. Відділення мед.-біол., хім. і аграр. наук: Наук. записки. — К., 1997. — Ч. 1. — С. 209-210.
14. *Кабанов Н. Я., Осипцев Е. Ю.* Контроль и прогнозирование течения раневого процесса у больных с хирургической инфекцией мягких тканей по данным жидкокристаллической термографии // Вестн. хирургии. — 1994. — № 3–4. — С. 97-99.
15. *Калугин В. А.* Динамическая радиационная теплотметрия в оценке функционального состояния почек у больных гломерулонефритом и пиелонефритом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1990. — 36 с.
16. *Калугин В. А., Пишак В. П.* Динамічна теплотметрия. — Чернівці: Прут, 1998. — 178 с.
17. *Калугин В. А., Чепель П. В.* Динамічна радіаційна теплотметрия та її перспективи в оцінці функціонального стану внутрішніх органів // Праці наук. конф. «Вчені Буковини — народній охороні здоров'я». — Чернівці, 1994. — С. 109.
18. *Клиническая термодиагностика / А. Ф. Возианов, Л. Г. Розенфельд, А. М. Сердюк, Н. К. Терновой. — К.: Здоров'я, 1991. — Ч. 1. — 64 с.*
19. *Компьютерная термодиагностика / А. Ф. Возианов, Л. Г. Розенфельд, Н. Н. Колотилов, С. А. Возианов. — К., 1993. — 146 с.*
20. *Лобенко А. А., Гоженко А. И., Мищенко В. В.* Применение динамической радиационной дистанционной теплотметрии для контроля за заживлением операционной раны // Харьков. мед. журнал. — 1995. — № 3–4. — С. 68-69.
21. *Лобенко А. А., Гоженко А. И., Мищенко В. В.* Сезонные колебания теплового излучения передней брюшной стенки у практически здоровых людей // Укр. АН Нац. прогрессу. Відділення мед.-біол., хім. і аграр. наук: Наук. записки. — К., 1997. — Ч. 2. — С. 303-304.
22. *Оптимизация диагностического алгоритма при остром аппендиците / А. А. Лобенко, А. И. Гоженко, В. В. Мищенко, Б. С. Запорожченко // Клини. хирургия. — 1996. — № 2–3. — С. 33.*
23. *Лобенко А. А., Запорожченко Б. С., Мищенко В. В.* Метод дистанционной динамической теплотметрии в диагностике острых воспалительных заболеваний панкреатогепатобилиарной зоны // Там же. — 1997. — № 7–8. — С. 28.
24. *Лобенко А. А., Гоженко А. И., Мищенко В. В.* Дистанционная радиационная теплотметрия в диагностике острого аппендицита // Лік. справа (Врач. дело). — 1999. — № 3. — С. 103-105.
25. *Мищенко В. В.* Влияние приема пищи на интенсивность теплового излучения из органов брюшной полости на переднюю брюшную стенку // Вестн. мор. медицины. — 1998. — № 1. — С. 96.
26. *Мищенко В. В.* Дистанционная радиационная динамическая теплотметрия в диагностике острого аппендицита // Республ. науч.-практ. конф. «Новые технологии в хирургии», Киев, 20–21 ноября 1997 г.: Сб. науч. работ. — К., 1997. — С. 94.
27. *Мищенко В. В.* Дистанционная радиационная динамическая теплотметрии в диагностике острых воспалительных заболеваний брюшной полости (аппендицит, холецистит, панкреатит) у работников морского транспорта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Одесса, 1999. — 36 с.
28. *Мищенко В. В.* Динамічна радіаційна дистанційна теплотметрия — об'єктивний метод контролю загоювання операційної рани // 6-й Конгр. Світ. федерації укр. лікар. товариств, 6–14 вересня 1996 р.: Тези доп. — Одеса, 1996. — С. 222.
29. *Мищенко В. В.* Застосування дистанційної радіаційної динамічної теплотметрії в невідкладній хірургії органів черевної порожнини // Сучасні аспекти невідкладної медичної допомоги: Матеріали ювіл. наук.-практ. конф., присвяч. 25-річчю створення Львівської міської клінічної лікарні швидкої допомоги, 27–28 лютого 1997 р. — Львів, 1997. — Кн. 1. — С. 141-142.
30. *Мищенко В. В.* Информационно-диагностический комплекс «Термодин» и перспективы совершенствования диагностики в хирургии // Вісн. наук. досліджень. — 1998. — № 6–7. — С. 39-40.
31. *Мищенко В. В.* Использование дистанционной радиационной динамической теплотметрии в послеоперационном периоде // Клини. хирургия. — 1996. — № 2–3. — С. 33.
32. *Мищенко В. В.* Метод дистанционной радиационной динамической теплотметрии в диагностике острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости // Вісн. наук. досліджень. — 1997. — № 6–7. — С. 37-38.
33. *Мищенко В. В.* Плотность теплового потока из глубинных структур брюшной полости на переднюю брюшную стенку у людей с различным типом сложения // Укр. АН Нац. прогрессу. Відділення мед.-біол., хім. і аграр. наук: Наук. записки. — К., 1997. — Ч. 1. — С. 345.
34. *Мищенко В. В.* Оптимизация диагностического алгоритма при остром панкреатите // Одес. мед. журнал. — 1998. — № 3 (47). — С. 63-64.
35. *О возможности метаболической коррекции функции поврежденной почки / А. И. Гоженко, Н. В. Кришталь, Л. В. Оленович и др. // Фармакология почек: Тез. докл. — Оренбург, 1987. — С. 12.*
36. *Основы клинической дистанционной термодиагностики / Л. Г. Розенфельд, Н. К. Терновой, Е. К. Лихошерст и др. — К.: Здоров'я, 1988. — 224 с.*
37. *Павлов В. В.* Теплотомографические проявления аппендицита и их использование в диагностике стертых и атипичных его форм: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 154 с.
38. *Пасечников С. П.* Термографическая диагностика урологических заболеваний: Дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1990. — 330 с.
39. *Полоус Ю. М., Пятничка В. И.* Определение интенсивности теплового потока ткани в операционной ране для оценки тяжести воспалительного процесса // Клини. хирургия. — 1994. — № 8. — С. 48-50.
40. *Попов В. А.* Применение термографии в диспансерном наблюдении больных, перенесших острый калькулезный пиелонефрит // Урология. — К., 1994. — Вып. 24. — С. 49-50.
41. *Розенфельд Л. Г., Терновой М. К., Самохин А. В.* Возможности и перспективы клинического застосування дистанційної інфрачервоної термографії при травматичних пошкодженнях нижньої кінцівки // Лікар. справа (Врач. дело). — 1999. — № 2. — С. 63-66.

42. Савельев В. С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. — М.: Медицина, 1986. — 608 с.

43. Серов В. В., Пауков В. С. Воспаление. — М.: Медицина, 1995. — 639 с.

44. Сигал В. Л., Шумакова Т. Е. Інтерпретація ефектів обчислювальної інфрачервоної термографії, яка застосовується до аналізу фізіологічних станів працюючої нирки // Доповіді НАН. — 1996. — № 3. — С. 138-143.

45. Способ динамической теплотометрии / А. И. Гоженко, Е. М. Белов, В. С. Ветошников, В. А. Калугин // Мед. техника. — 1989. — № 4. — С. 44-47.

46. Судаков К. В. Функциональные системы организма. — М.: Медицина, 1987. — 431 с.

47. Тепловидение и его применение в медицине / М. М. Мирошников, В. И. Алипов, М. А. Гершанович и др. — М., Медицина, 1981. — 184 с.

48. Термография с нагрузкой глюкозой в обследовании женщин с высо-

ким риском развития рака молочной железы / Р. И. Габуния, В. С. Шапот, В. Л. Летягин и др. // Мед. радиология. — 1990. — № 2. — С. 20-22.

49. Физиология терморегуляции / К. П. Иванов, О. П. Минут-Сорохтина, Е. В. Майстрах и др. — Л.: Наука, 1984. — 470 с.

50. Цифровой медицинский термометр / В. А. Калугин, А. И. Гоженко, А. Р. Шеляг, В. В. Браниловский. — М., 1989. — 9 с. — Рус. — Деп. в НПО «Сюзмединформ» 14.06.89, № 179336.

51. Шалимов С. А., Радзиховский А. П., Нечитайло М. Е. Острый панкреатит и его осложнения. — К.: Наук. думка, 1990. — 271 с.

52. Щадриш С. А. Дистанционная термография в диагностике желудочно-кишечной патологии у детей: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991. — 298 с.

53. Edeiken J., Shaber G. Thermography: Areevaluation // Skelet Radial. — 1986. — Vol. 15, N 7. — P. 545-548.

54. Hensel H. Thermoreception and temperature Regulation. — London; N. Y.; Toronto; Sydney; San Fran-

cisco: Academic Pres., 1981. — 321 p.

55. Klosowicz S., Zmija L. Cieklokryształiczna termografia kontaktowa w medycynie // Probl. Techn. Med. — 1989. — N 4. — S. 212-220.

56. Lawson R. N. Implications of the surface temperatures in diagnosis of breast cancer // Canad. Med. Assoc. J. — 1956. — Vol. 75, N 4. — P. 309-310.

57. Liquid crystal thermography: Quantative studies of abnormalities in carpal tunnel syndrom / S. Meyers, P. Cros, B. Sherry, P. Vermeure // Neurology. — 1989. — Vol. 39, N 11. — P. 1465-1469.

58. Park E. S. Comparasion of sympathetic skin reponse and digital infrared thermografic in peripheral neuropathy // Yonsei Med. J. — 1994. — Vol. 35, N 4. — P. 427-437.

59. Thermography in ENT patology / V. Ciarniello, L. Trodella, G. David, V. Modica // Acta Thermographica. — 1976. — Vol. 1, N 3. — P. 192-194.

60. Schonbaum E., Lomax P. Thermoregulation: Pathology, Pharmacology and Therapy. — N. Y.: Raven Pres, 1993. — 484 p.

УДК 616-073-916+617.55.08

А. И. Гоженко, В. В. Мищенко, В. С. Ветошников
ДИСТАНЦИОННАЯ РАДИАЦИОННАЯ ДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕПЛОМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Описываются применение метода инфракрасной термографии на этапах ее становления и способ динамической теплотометрии как новый этап развития термографии. Описана новая медицинская диагностическая технология — дистанционная радиационная динамическая теплотометрия. Обосновано применение этого метода в хирургической практике для диагностики острых воспалительных хирургических заболеваний органов брюшной полости, контроля за динамикой течения послеоперационного периода.

Ключевые слова: тепловой баланс, дистанционная радиационная динамическая теплотометрия, аппендицит, холецистит, панкреатит.

UDC 616-073-916+617.55.08

A. I. Gozhenko, V. V. Mishchenko, V. S. Vetoshnikov
THE ROLE OF THERMAL BALANCE IN THE DIAGNOSTICS OF ACUTE INFLAMMATORY SURGICAL PATHOLOGY OF THE ABDOMINAL CAVITY ORGANS

The application of the infrared thermography method at the stage of its development was described. The method of dynamic thermometry is a new stage in the evolution of thermography. The authors grounded the application of the method of distance radiation dynamic thermometry in surgical practice for the diagnostics of the acute inflammatory surgical diseases of the abdominal cavity organs, for the control of dynamics of the diseases, reparative processes in a wound.

Key words: thermal balance, distance radiation dynamic thermometry, appendicitis, cholecistitis, pancreatitis.

УДК 616-072.1

В. В. Грубник, д-р мед. наук, проф.

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА: ИЛЛЮЗИЯ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ

Одесский государственный медицинский университет

На рубеже XX и XXI ст. во многих хирургических специальностях произошла научно-техническая революция, обусловленная широким внедрением новейших технологий — эндоскопии, лазерных вмеша-

тельств, робототехники. Наиболее бурное развитие получила видеоскопия. Первыми стали использовать эндоскопические методы при оперативных вмешательствах гинеколо-

гическую технику, они начали выполнять операции как внутриматочно, так и в брюшной полости под контролем лапароскопа.

Немецкий гинеколог Semm разработал современные прин-

ципы пельвископии, предложил лапароскопическую методику выполнения микрохирургической пластики маточных труб при внематочной беременности, пересечение маточных труб путем электрокоагуляции, сальпингостомию, сальпинголизис, в 1983 г. выполнил лапароскопическую аппендэктомию [3–5].

В Украине малоинвазивные операции в гинекологии первым внедрил В. Н. Запорожан, школа которого в настоящее время является лидером эндоскопической и лапароскопической гинекологии [1].

Хирурги несколько позже гинекологов стали применять эндоскопические методы операций, и поначалу они не имели широкого распространения. Однако после того, как французский хирург Mouret из Лиона в 1987 г. первым произвел лапароскопическое удаление желчного пузыря, начался бум в лапароскопической хирургии.

К настоящему времени разработано большое количество лапароскопических вмешательств на органах брюшной полости, торакокопических вмешательств на легких, пищеводе, органах средостения, предложен целый ряд других видеоэндоскопических операций.

Бесспорными лидерами в разработке и внедрении новых эндоскопических методик в хирургии является Одесская школа хирургов. На клинических базах Одесского государственного медицинского университета впервые в Украине стали выполнять лапароскопические вмешательства на желчных протоках, лапароскопическую ваготомию при лечении язвенной болезни, фундопликации при рефлюксной болезни пищевода, торакокопические операции при пневмотораксе и периферической опухоли легкого, травме груди. Выполняются также торакокопическая симпатэктомию, лапароскопические операции на селезенке, толстой кишке, желудке с ручной

ассистенцией, видеоэндоскопические операции на щитовидной и паращитовидных железах и целый ряд других эндоскопических вмешательств.

Каждый год в Украине и за рубежом проходят многочисленные конгрессы и конференции, на которых обсуждается эффективность новых эндоскопических вмешательств. Возникает закономерный вопрос: в чем преимущество эндоскопических вмешательств перед традиционными открытыми операциями? Не является ли увлечение эндоскопическими методиками оперативных вмешательств лишь данью моде? Имеются ли строго научно доказанные факты, свидетельствующие о преимуществах новых эндоскопических операций перед традиционными открытыми?

Проанализировав личный опыт выполнения более 4000 эндоскопических вмешательств, делаем вывод о том, что они имеют два главных преимущества перед традиционными лапаротомными или торакотомными операциями. Во-первых, они значительно менее травматичны, во-вторых, обладают неоспоримым косметическим эффектом. В то время как косметический эффект очевиден (вместо больших разрезов 15–25 см на теле пациентов после вмешательства остаются небольшие рубцы, не превышающие 1 см), факт меньшей травматичности эндоскопического вмешательства нуждается в доказательствах [2].

Действительно, почему новая эндоскопическая хирургия называется малоинвазивной? Ведь по-прежнему в грудной или брюшной полости выполнение основного этапа операции происходит в полном объеме, как при открытом вмешательстве, так и при эндоскопическом. Чтобы объективно ответить на поставленный вопрос, требуется критический анализ клинических наблюдений и экспериментальных исследований.

Изучив ближайшие и отдаленные результаты таких вмешательств, как лапароскопическая холецистэктомия, лапароскопическая фундопликация по Ниссену при рефлюксной болезни пищевода, лапароскопическая ваготомию, лапароскопическая спленэктомию, торакокопические вмешательства на легких, торакокопическая симпатэктомию, пришли к выводу, что перечисленные вмешательства обладают значительно меньшей травматичностью, нежели традиционные открытые операции. Об этом, в первую очередь, свидетельствует отсутствие выраженного болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде после лапароскопических и торакокопических операций.

Так, потребность в наркотических обезболивающих препаратах в первые сутки после открытой холецистэктомии составляет в среднем $(3,5 \pm 1)$ мл морфиноподобных опиатов, в то время как в первые сутки после лапароскопических холецистэктомий эта потребность составляет в среднем $(1,25 \pm 0,5)$ мл морфиноподобных опиатов ($P < 0,01$). После открытых операций обезболивающие препараты вводятся в среднем на протяжении последующих 4–5 сут, а после лапароскопической холецистэктомии необходимость в обезболивании имеется лишь в первые сутки, а на вторые сутки больные не нуждаются в наркотических обезболивающих препаратах, самостоятельно встают, ходят и начинают принимать пищу.

Еще более показательными являются результаты, полученные при сравнительном анализе торакотомных и торакокопических операций. Так, после выполнения торакотомии и вмешательств на легких либо торакотомической симпатэктомию средняя потребность в наркотических препаратах в первые сутки после операции составила, по нашим данным, в среднем $(5,8 \pm 1,2)$ мл морфино-

подобных опиатов, тогда как при торакоскопических операциях на легких в первые сутки после операции потребность в наркотических препаратах составила всего $(1,8 \pm 0,5)$ мл морфиноподобных опиатов.

По данным сотрудника нашей клиники В. А. Мартынюка, необходимость в обезболивании после торакотомных операций составила в среднем $(6,9 \pm 1,5)$ дня, в то время как после торакоскопического вмешательства необходимость в обезболивании составила $(1,5 \pm 0,5)$ дня.

Таким образом, клинические данные свидетельствуют о существенно меньшей потребности в наркотических обезболивающих средствах после лапароскопических и торакоскопических вмешательств.

Проведенные нами исследования гормонов в плазме крови больных показали, что лапароскопические вмешательства, в частности лапароскопическая холецистэктомия, вызывают значительно меньший послеоперационный стресс по сравнению с лапаротомными вмешательствами. Уровень АКТГ после лапароскопической холецистэктомии в конце операции почти в 5 раз ниже, чем у больных после открытой холецистэктомии (таблица). Эта закономерность сохраняется и по прошествии 3 ч после операции. И только через 24 ч после оперативного вмешательства уровень АКТГ в плазме крови у всех больных, независимо от метода оперативного вмешательства, становится одинаковым.

Такая же тенденция наблюдается при исследовании кортизола плазмы крови через 3 ч после операции. Так, у больных, перенесших лапароскопическую операцию, уровень гормона в 1,5 раза ниже ($P < 0,05$), чем у больных после открытого оперативного вмешательства. Таким образом, проведенные исследования показывают, что лапароскопическая холецистэктомия обладает меньшей инвазивностью по сравнению с лапаротомной.

Подобные результаты получили японские авторы. По данным [6], при открытых холецистэктомиях уровень гормонов стресса в плазме крови был выше, нежели при лапароскопических вмешательствах по поводу холецистита. Эти же исследователи выявили более высокий уровень эндогенного морфина в мозге больных после открытой холецистэктомии.

При изучении уровня АКТГ, кортикостероидных гормонов и катехоламинов плазмы крови Shirouzu выявил более высокий уровень этих гормонов после открытых операций, нежели при лапароскопических вмешательствах [7].

Приведенные данные позволяют утверждать, что большинство лапароскопических вмешательств вызывают гораздо меньший операционный стресс, чем открытые операции. Это обусловлено, в первую очередь, отсутствием больших разрезов кожи, подкожно-жировой клетчатки, апоневроза и мышц, чего не удастся избежать при лапаротомных вмешательствах.

Технологически лапароскопические операции требуют небольшого, до 1 см, рассечения кожи и апоневроза, мышцы при этом не пересекаются, а раздвигаются троакаром. Кроме того, благодаря эндоскопической технике, хирург имеет возможность видеть увеличенное изображение операционного поля. Это позволяет проводить операцию более прецизионно, без повреждения окружающих структур. Немаловажным фактом является то, что при выполнении эндоскопических вмешательств используются специальный инструментарий и оборудование (биполярная коагуляция, ультразвуковой диссектор, лазерное излучение и др.), которые позволяют выполнить оперативное вмешательство практически бескровно.

Между тем, лапароскопические вмешательства имеют ряд отрицательных специфических моментов. Во время выполнения лапароскопических вмешательств необходимо наложение пневмоперитонеума, для этого используют CO_2 ввиду его эффективности и безопасности. Этот газ довольно легко выводится легкими, не воспламеняется при использовании лазерной техники и электрокоагуляции. Однако наложение пневмоперитонеума требует соблюдения определенных условий, не позволяющих развиваться гиперкапнии (повышение PaCO_2), пневмотораксу и газовой эмболии.

Возникновение гиперкапнии обусловлено рядом причин, в

Таблица

Уровень стрессовых гормонов в плазме крови после лапароскопической и лапаротомной холецистэктомии

| Гормоны плазмы крови | Группы больных | Перед операцией | В конце операции | Через 3 ч | Через 24 ч |
|----------------------|--|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| АКТГ, пг/мл | Лапаротомная холецистэктомия, n=89 Лапароскопическая холецистэктомия, n=117 | $6,7 \pm 1,5$ $7,2 \pm 1,2$ | $657,5 \pm 240$ 150 ± 33 | 218 ± 58 $34 \pm 17,5$ | $7,2 \pm 1,2$ $8,1 \pm 1$ |
| Кортизол, пг/мл | Лапаротомная холецистэктомия, n=85 Лапароскопическая холецистэктомия, n=115 | $13,5 \pm 1,8$ $12,6 \pm 1$ | $28,4 \pm 1,5$ $18,5 \pm 1,2$ | $30 \pm 2,4$ $20,3 \pm 1,2$ | $21,9 \pm 2,5$ $16,5 \pm 3,1$ |

частности, абсорбцией CO_2 из брюшной полости, нарушением вентиляционно-перфузионного соотношения, вызванным увеличением физиологического мертвого пространства в легких, растяжением брюшной полости, неадекватным положением больного (выраженный наклон) во время операции, снижением МОС. Эти механизмы особенно выражены у больных с сопутствующей патологией (ожирение, класс II или III по классификации ASA) [1].

По данным P. Sagnard (1991), нагнетание CO_2 в брюшную полость приводит к постепенному повышению уровня CO_2 в конце выдоха, достигающего максимума к 10–13-й минуте, а для компенсации повышения CO_2 требуется повышение минутного объема вентиляции на 12–16 %, для поддержания CO_2 на прежнем уровне — на 30–51 %, то есть явления выраженной гиперкапнии легко корригируются повышением минутной вентиляции легких (МВЛ) на 10–25 %. Для более точного контроля уровня CO_2 в крови интраоперационно используется мониторинг — капнометрия и капнография [1].

Повышенное давление газа во время создания пневмоперитонеума может вызвать подкожную эмфизему, одно- и двусторонний пневмоторакс, пневмоперикардиум и пневмомедиастинум.

Причинами появления этих осложнений служат: потенциальные каналы сообщения между брюшной, плевральной и перикардиальной полостями, представляющие собой остатки эмбриональных протоков, которые могут открываться при повышении внутрибрюшного давления, а также дефекты в диафрагме или слабые места в аортальном или пищеводном отверстиях, через которые может произойти проникновение газа из брюшной в грудную полость.

В случае пневмомедиастинума газ может диффундиро-

вать, что приводит к развитию подкожной эмфиземы лица и шеи, особенно во время длительных лапароскопических вмешательств с приподнятым головным концом операционного стола [1].

Пневмоторакс может также развиваться вторично, после разрывов легочной ткани во время лапароскопических процедур в области желудочно-пищеводного соединения.

Интраоперационная коррекция данных осложнений напрямую зависит от причин, вызвавших их. Так, при возникновении пневмоторакса необходимо прекратить подачу CO_2 , снизить насколько возможно внутрибрюшное давление, провести коррекцию гипоксемии временным (на 10–20 мин) увеличением количества вдыхаемого O_2 до 70–80 % и использованием положительного давления в конце выдоха (5 см вод. ст.). При наличии показаний провести торакоцентез и дренирование плевральной полости.

Учитывая определенные отрицательные воздействия пневмоперитонеума, хирурги стремятся максимально сократить длительность лапароскопического оперативного вмешательства, а у больных повышенного риска, с тяжелой сопутствующей патологией проводить вмешательство при пониженном давлении PaCO_2 , не превышающем 8–10 мм водяного столба.

Совершенствование эндоскопических методик привело к их широкому применению при более сложных операциях. Таких, как вмешательства на пищеводе, толстой кишке, поджелудочной железе и др.

В последние годы после совершенствования методик лапароскопических вмешательств на толстом кишечнике в большинстве клиник США и Западной Европы лапароскопическая колоректальная хирургия стала использоваться достаточно широко для лечения опу-

холевых заболеваний толстого кишечника. Наряду с прекрасным косметическим эффектом лапароскопические операции сопровождаются ранней активностью после операции и несколько меньшей продолжительностью нахождения в стационаре.

Появились данные о том, что ближайшие и отдаленные результаты лапароскопической резекции толстой кишки при раке практически не отличаются от результатов, полученных после лапаротомных вмешательств. На X Европейском конгрессе лапароскопических хирургов, проходившем в Лиссабоне (Португалия, 2002 г.), были представлены работы из Италии — проф. Lisohe, Франции — проф. Millat, Германии — проф. Buess, которые на большом клиническом материале показали, что не только ранние, но и отдаленные послеоперационные результаты лучше при лапароскопических вмешательствах, чем при открытых. Чтобы объяснить этот клинический результат, были проведены фундаментальные исследования.

По данным, представленным в работе [8], открытая лапаротомия в экспериментах на крысах приводила к более выраженной супрессии Т-лимфоцитарного иммунитета, нежели при наложении пневмоперитонеума с использованием CO_2 при лапароскопических операциях.

Группа исследователей из Нидерландов в эксперименте доказала, что противораковый иммунитет в меньшей степени подавляется при лапароскопических операциях, чем при открытых вмешательствах [9]. Так, при больших лапаротомических операциях противораковая цитотоксичность, обусловленная моноцитами, подавлялась гораздо в большей степени, чем при лапароскопических операциях.

В Англии В. G. Mehigan с соавторами (2001) провели ис-

следование по изучению лимфоцитарного иммунитета, интерлейкинов, С-реактивных белков при лапаротомных и лапароскопических операциях на толстом кишечнике. Интерлейкин-6 и С-реактивный белок изучались как маркеры интенсивности оперативного стресса. В ряде предыдущих работ было четко доказано, что при лапаротомных хирургических вмешательствах уровень интерлейкина-6 и С-реактивного белка четко коррелирует с тяжестью оперативного стресса [10]. Показатели Т-клеточного иммунитета, интерлейкина-6, С-реактивного белка изучались в динамике в двух группах больных, которые по основным клиническим параметрам (возраст, сопутствующие заболевания, исходные биохимические данные, стадия и локализация опухолевого процесса) были практически идентичны. В первой группе больных резекция толстой кишки по поводу рака выполнялась лапароскопически, во второй — лапаротомно. Длительность операции была достоверно выше в группе больных, которые оперировались лапароскопически.

Проведенные В. G. Mehigan исследования показали, что статистической разницы между показателями интерлейкина-6 и С-реактивного белка в обеих группах практически не было. Количество Т-лимфоцитов снижалось как в группе лапаротомных операций, так и в группе лапароскопических. Это снижение отмечалось на протяжении 2–5 сут после операции. Существенной разницы между субпопуляциями Т-клеток практически не было в обеих группах. Таким образом, авторы констатировали отсутствие разницы иммунологического ответа между лапароскопическим и лапаротомным оперативными вмешательствами при раке толстого кишечника.

В то же время, некоторыми авторами было четко доказано, что при выполнении лапаро-

скопической холецистэктомии иммунологический ответ был значительно менее выражен, чем при открытых операциях. Исследования Dionigi показали достоверно большее снижение субпопуляции Т-лимфоцитов СД3 после открытой холецистэктомии, нежели при лапароскопической [11]. По данным Lennar, снижение субпопуляции Т-хелперов было выраженнее при открытых холецистэктомиях по сравнению с группой больных, которым выполнялось лапароскопическое вмешательство [12]. На 4–6-е сутки субпопуляции Т-лимфоцитов СД3, СД6, СД12 практически не отличались в группах больных после открытой и лапароскопической операции.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что на иммунологический ответ и на степень хирургической травмы влияет не столько фактор лапароскопического вмешательства, сколько фактор длительности его проведения. Чем продолжительнее операция, тем более выражены изменения, происходящие в клеточном и иммунном ответе, независимо от того, каким способом выполнялось оперативное вмешательство.

Японскими авторами [13] также показано, что уровень интерлейкина-6, который является показателем выраженности послеоперационного хирургического стресса, четко коррелирует с длительностью операции. В то же время, уровень интерлейкина-6 после лапароскопической операции был ниже, чем при проведении лапаротомной холецистэктомии. При выполнении более сложных операций, таких как лапароскопическая резекция сигмовидной кишки, по данным Р. М. Hewitt с соавторами, уровень интерлейкина-6 не отличается от показателей в группе лапаротомных операций [14].

Следовательно, проведенное фундаментальное изучение иммунологического ответа на

хирургическую травму, а также исследование медиаторов стресса четко свидетельствуют, что преимущество лапароскопических операций, то есть их малоинвазивность, особенно проявляется в тех ситуациях, когда длительность лапароскопического оперативного вмешательства не превышает 2–3 ч. Продолжительные операции приводят к достоверной иммуносупрессии. Поэтому малоинвазивность многих лапароскопических вмешательств, которые требуют длительного времени выполнения (более 3 ч), остается под вопросом.

Таким образом, в настоящее время четко доказано, что ряд видеозендоскопических вмешательств, таких как лапароскопическая холецистэктомия, лапароскопическая фундопликация, лапароскопическая ваготомия, лапароскопическое удаление опухолей надпочечников, торакоскопическая симпатэктомия, торакоскопическое вмешательство на легких, по сравнению с открытыми оперативными вмешательствами являются малоинвазивными.

Тщательное изучение других видов лапароскопических вмешательств в дальнейшем позволит объективно оценить их преимущества и выяснить, действительно ли они являются малоинвазивными.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Видеозендоскопические операции* / В. Н. Запорожан, В. В. Грубник, В. Ф. Саенко, М. Е. Ничитайло. — К.: Здоров'я, 1991.
2. *Лапароскопическая холецистэктомия: анализ 1787 вмешательств* / В. В. Ильяшенко, В. В. Грубник, Д. В. Герасимов и др. // Одес. мед. журнал. — 1997. — № 1 (42). — С. 19-21.
3. *Semm K. Endoscopic intraabdominal surgery.* — Kiel, 1993. — 270 p.
4. *Semm K. Hysterectomy per laparotomiam oder per pelviscopiam. Ein neuer Weg ohne Kolpotomie durch C*A*S*H* // Geburtsh. U. Frauenheilk.* — 1991. — Vol. 51. — P. 996-1003.
5. *Semm K. Intrafascial Hysterectomy* — Kiel, 1993. — 132 p.
6. *Effect of surgical stress on endogenous morphine and cytokine levels in the plasma after laparoscopic or open cholecystectomy* / S. Yoshida, J. Ohta,

K. Yamasaki et al. // Surg Endosc. — 2000. — N 2. — P. 137-140.

7. Shirouzu Y., Shirouzu K., Yoshida S. Effect of fentanyl on morphine levels in the brain in rats receiving intracerebroventricular injection of TNM- α // Am. J. Physiol. — 1998. — N 275. — P. 635-640.

8. Time course of differences in lymphocyte proliferation rates after laparotomy vs CO₂ insufflation / S. W. Lee, J. C. Southall, N. R. Gleason et al. // Surg Endosc. — 2000. — N 2. — P. 145-149.

9. Laparoscopic surgery preserves

monocyte-mediated tumor cell killing in contrast to the conventional approach / C. Sietses, C. E. G. Havenith, Q. A. Eijbouts et al. — 2000. — P. 734-740.

10. Changes in T Cell subsets, Interleukin-6, and C-reactive protein after laparoscopic and open colorectal resection for malignancy / B. J. Mehigan, J. E. Hartley, P. J. Drew et al. — 2001. — P. 80-84.

11. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs open cholecystectomy / R. Dionigi, L. Dominioni, A. Benevento et al. // Hepatogastroenterology. — 1994. — N 41. — P. 471-476.

12. The influence of surgical operations on components of the human immune system / T. W. Lennard, B. K. Shenton, A. Borzotta et al. // Br. J. Surg. — 1995. — N 72. — P. 771-776.

13. Interleukin-6 and stress hormone response after uncomplicated gasless laparoscopic-assisted and open sigmoid colectomy / R. Fukushima, Y. J. Kawamura, H. Saito et al. // Dis. Colon. Rectum. — 1996. — N 39 (Suppl). — P. 29-34.

14. Laparoscopic-assisted versus open surgery for colorectal cancer / P. M. Hewitt, S. M. Ip, S. P. Kwok et al. // Ibid. — 1998. — N 41. — P. 901-909.

УДК 616-072.1

В. В. Грубник

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА: ИЛЛЮЗИЯ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ

Изучены и обобщены данные литературы и результаты собственного опыта выполнения более 4000 видеоэндоскопических операций с целью обоснования малоинвазивности эндоскопических вмешательств. Некоторые видеоэндоскопические вмешательства, такие как лапароскопическая холецистэктомия, лапароскопическая фундопликация, лапароскопическая ваготомия, лапароскопическое удаление опухолей надпочечников, торакокопическая симпатэктомия, торакокопическое вмешательство на легких, являются менее травматичными для больных, чем открытые оперативные вмешательства.

Ключевые слова: малоинвазивные оперативные вмешательства, лапароскопия, торакокопия, пневмоперитонеум.

UDC 616-072.1

V. V. Grubnik

THE NONENVASIVE ENDOSCOPIC OPERATION: ILLUSION OR REALITY

In this study we have analyzed the data from literature sources as well as our own experience of more than 4000 videoendoscopic operations to ground the minimal invasiveness of endoscopic operations. The research has shown that such operations as laparoscopic cholecystectomy, laparoscopic fundoplication, laparoscopic vagotomy, thoracoscopic sympathectomy, thoracoscopic operation on lungs are less traumatic for the patients as compared with open operations. The detailed analysis of different laparoscopic operations will allow to see their advantages and clear up the degree of the invasiveness of these operations.

Key words: minimal invasiveness, laparoscopy, thoracoscopy, pneumoperitoneum.

УДК 616.155.194.17-053.31-08

М. Л. Аряев, д-р мед. наук, проф., Н. Л. Мерікова, канд. мед. наук, доц.

ПРОГРЕС У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЛОДА І НОВОНАРОДЖЕНОГО

Одеський державний медичний університет

Розробка ефективних методів лікування й профілактики гемолітичної хвороби плода і новонародженого (ГХН) і сьогодні залишається одним з важливих завдань сучасної перинатології. Актуальність визначається досить високою перинатальною захворюваністю та смертністю від ГХН, а також тим, що ця патологія може бути причиною тяжких уражень ЦНС з подальшою інвалідизацією дітей [1, 4].

Першу спробу терапії еритробластозу новонароджених здійснено 1927 р., коли дитині

з анемією було зроблено трансфузію цільної крові, взятої від батька. Подальшим принципово важливим кроком в історії лікування ізоімунної гемолітичної анемії була розробка Ф. Н. Аллен і співавторами (1950) методу замінного переливання крові (ЗПК) з метою профілактики ядерної жовтяниці. Значення цієї події важко переоцінити, оскільки і сьогодні цей метод не має альтернативи у лікуванні ГХН з тяжким перебігом.

Терапевтичний ефект ЗПК пояснюється тим, що під час

операції видаляються еритроцити з фіксованими на них антитілами, а також частково знижується рівень циркулюючих антитіл, через що зменшується інтенсивність гемолізу в системі макрофагів у новонароджених; швидко знижується рівень білірубину у плазмі приблизно до половини його передопераційної концентрації, а також видаляється певна кількість білірубину з тканин за градієнтом зміненої концентрації; здійснюється корекція анемії донорськими еритроцитами [7-9]. Проте хоча ЗПК і є найбільш

ефективним методом зменшення гемолізу, гіпербілірубінемії та корекції анемії, цей метод не можна вважати радикальним з кількох причин:

1) після операції ЗПК через 30–60 хв і пізніше підвищується концентрація некон'югованого білірубину (НБ) на 20–30 % від його рівня після ЗПК (феномен «рикошету»);

2) ЗПК уповільнює, хоча не призупиняє зовсім гемоліз і анемізацію новонародженого, тому що сенсibiliзуються не тільки зрілі циркулюючі еритроцити, але й незрілі еритроцити на стадії гемопоезу [9].

Крім того, операція ЗПК може супроводжуватися гемотрансфузійними, метаболічними та інфекційними ускладненнями, що й було однією з причин пошуку безпечніших методів терапії.

Досить ефективними виявилися сорбційні методи лікування як новонароджених дітей з гемолітичною жовтяницею (екстракорпоральна гемосорбція), так і ізоімунованих вагітних (гемосорбція, селективна імуносорбція). Проведення гемосорбції і плазмаферезу у новонароджених сприяє зниженню гіпербілірубінемії, дещо зменшує активність гемолізу, скорочує тривалість жовтяниці. Водночас ускладнень після їх застосування менше, порівняно із ЗПК [10]. Гемосорбцію в ізоімунованих вагітних призначають після 24–25 тиж гестації, за показаннями сеанси повторюють кожні 2–3 тиж. Імуносупресивний ефект гемосорбції на антенатальному етапі пов'язаний із сорбцією як імунних антиеритроцитарних антитіл, так і лімфоцитів [8; 10; 11].

На стадії експериментальних розробок відбувається селективна імуносорбція, суть якої полягає в адсорбції материнської плазми резус-(Rh)-позитивними еритроцитами донорської крові, після чого плазма, вивільнена від специфічних антирезусних антитіл, знову інфузується до судинного рус-

ла матері [12]. Недоліком методу є досить часте подальше збільшення титру антитіл, однією з причин чого може бути антигенна стимуляція Rh-позитивними еритроцитами в реінфузованій плазмі, які залишилися після цієї маніпуляції [8; 12].

Більшого визнання набули такі методи видалення антитіл з материнської плазми, як плазмаобмін і плазмаферез. На думку деяких авторів, повторні сеанси плазмаферезу сприяють зменшенню ураження плода від гемолізу, покращують перебіг вагітності у сенсibiliзованих жінок, і, таким чином, зменшують показники перинатальної смертності від ГХН [13]. Слід відзначити, що резус-ГХН була одним з перших захворювань, при якій плазмаферез був апробований як терапевтичний метод. Проте через наявність можливих ускладнень (гемодинамічні, інфекційні, геморагічні), а також за економічними розрахунками, призначення плазмаферезу доцільне лише у вагітних з високим ризиком тяжкого ураження плода [8; 14; 15].

У 24–32 тиж гестації плоду з резус-ГХН може бути проведена внутрішньоутробна трансфузія свіжих Rh-негативних еритроцитів 0 (I) групи. У 60-х рр. минулого сторіччя еритроцити вводили до черевної порожнини плода, а після 1981 р., за методикою С. Родика і співавторів, переливання еритроцитів здійснюють через вену пуповини плода після кордоцентезу. Операція, яка проводиться з урахуванням акушерського анамнезу та результатів спектрофотометричного визначення рівня білірубину в амніотичній рідині, допомагає підвищити вміст гемоглобіну, зменшити вираженість гемолітичної анемії і запобігає водянці плода. Втім, внутрішньоутробні гемотрансфузії залишаються досить складними технічно й інвазивними для матері та плода, хоча і дещо знижують пе-

ринатальну смертність від ГХН [15; 16].

З цих причин, незважаючи на досить великий перелік антенатальних методів лікування ГХН, пошук більш ефективних і безпечних методів триває. Так, багато дослідників пов'язують перспективи антенатального лікування ізоімунізації з імуносупресивною терапією вагітних, оскільки перебіг вагітності та внутрішньоутробний стан плода за Rh-ГХН залежать від характеру імунологічних взаємовідношень між організмом матері та фетоплацентарним комплексом [6; 17].

З урахуванням літературних даних про імуносупресивний ефект прометазиу гідрохлориду в експерименті та клініці [18], ми вивчили можливість медикаментозної імуносупресії ізоімуного конфлікту (насамперед, Rh-конфлікту) з використанням доступного в Україні дипразину. Препарат призначали ізоімунованим вагітним при досягненні титру Rh-антитіл 1:16 і вище із розрахунку 150–175 мг/добу (ця доза суттєво перевищує середньотерапевтичну, яка забезпечує звичайний антигістамінний ефект), курсами по 4 тиж упродовж 8–12 тиж. Для виключення можливого тератогенного ефекту препарат призначали не раніше другого триместру вагітності.

Результати дослідження показали позитивний вплив антенатального призначення дипразину на наслідки Rh-ізоімунованих вагітностей та клінічний перебіг Rh-ГХН. Відмічалось зменшення частоти тяжких природжених форм гемолітичної хвороби. Клінічне спостереження за хворими новонародженими у ранньому неонатальному періоді показало зниження кількості необхідних ЗПК, особливо повторних. Гіпербілірубінемію й анемію у постнатальному періоді частіше контролювали тільки консервативною терапією. З позитивним клінічним ефектом дип-

разину корелював доведений результатами імунологічних досліджень імуносупресивний вплив препарату.

У ізоімунізованих вагітних відмічалось зниження титру специфічних антитіл та рівня В-лімфоцитів і Т-хелперів, підвищення Т-супресорної субпуляції лімфоцитів на фоні зниження імунорегуляторного індексу Т-хелпери/Т-супресори. Водночас у новонароджених дітей не спостерігалось суттєвих змін показників клітинного та гуморального імунітету.

Про безпечність імуносупресивної терапії дипразином свідчить відсутність збільшення частоти перинатальних інфекцій у новонароджених та інфекційних ускладнень у матерів. Зпоміж побічних впливів препарату відмічені седативний та атропіноподібний ефекти, проте вони зникали або значно зменшувалися до кінця першого тижня терапії дипразином. Індивідуальна непереносимість (нудота, головний біль, виражена сонливість, тахікардія), яка зумовлювала відміну препарату, спостерігалась лише у кількох жінок [8; 14; 19].

Таким чином, ці дослідження свідчать про принципову можливість зниження гіперімунізації у матері та запобігання тяжким формам гемолітичної хвороби шляхом призначення консервативної імуносупресивної терапії, без використання інвазивних оперативних методів на антенатальному етапі.

До загальноновизнаних методів постнатального лікування ГХН належать, окрім ЗПК, також фототерапія, призначення фенобарбіталу та інфузії розчину глюкози. Ці методи спрямовані на досягнення гіпобілірубінемічного ефекту через фотоокислення молекули НБ з утворенням менш токсичних ізомерів, покращання кон'югації НБ у печінці та виведення білірубину з жовчю і через нирки [8; 20; 21]. Значно менше вивчено таку ланку патогенезу ГХН, як стан еритроцитарних

мембран у новонароджених з ізоімунною анемією, і, як наслідок, досі не розроблені принципи мембранотропної терапії.

Наші дослідження показали, що розвиток ГХН супроводжується зниженням осмотичної та кислотної резистентності еритроцитів, інтенсифікацією процесів пероксидації, порушенням функціонування фізіологічної антиоксидантної системи, появою метаболічного ацидозу і тканинної гіпоксії, причому є взаємозв'язок між вираженістю цих відхилень і періодом та тяжкістю гемолітичного процесу [22].

Отримані результати обґрунтували доцільність застосування в комплексній терапії ГХН вітчизняного мембранотропного й антиоксидантного препарату ліпін дозою 10–15 мг/(кг·добу) внутрішньовенно повільно курсом до 5–7 днів. Клінічна апробація ліпину довела його позитивний вплив на клінічну динаміку ГХН: відмічені скорочення тривалості жовтяничного періоду, зменшення кількості необхідних ЗПК завдяки зниженню активності патологічного гемолізу еритроцитів.

Наявність гемічної гіпоксії та розвиток вторинної тканинної гіпоксії у новонароджених дітей з ГХН дозволили вперше обґрунтувати доцільність застосування методу гіпербаричної оксигенації (ГБО) у модифікованому нами режимі (тиск — 1,5 атм, швидкість компресії — 0,1 атм/хв, декомпресії — 0,05–0,08 атм/хв, тривалість ізопресії — 20 хв, на курс лікування — 3–5 сеансів) [2; 3]. Включення в комплексну терапію тяжких жовтянично-анемічних форм ГХН з ознаками вираженої анемічної і тканинної гіпоксії методу ГБО сприяло швидкому регресу неврологічної симптоматики, покращанню білірубінкон'югаційної функції печінки, нормалізації параметрів КЛС, а також збільшенню показників внутрішньо-

тканинної pO_2 за відсутності активації процесів ПОЛ. Визначено клінічні протипоказання до лікування гіпербаричним киснем у новонароджених: недоношеність II–III ступеня, порушення мозкового кровотоку і патологія легень [22; 24].

Вивчення особливостей метаболізму білірубину і концентрації середньомолекулярних пептидів при гіпербілірубінеміях різного генезу у новонароджених показало, що найбільш виражені відхилення характерні для ГХН і вони корелюють зі ступенем активності ізоімунного гемолітичного процесу. Доведено специфічність, високу чутливість і прогностичну цінність концентрації середньомолекулярних пептидів як додаткового критерію тяжкості перебігу ГХН і маркера білірубінової інтоксикації [25; 26]. Ці дані обґрунтували використання методу ентеросорбції за ГХН з метою поліпшення глюкуронілтрансферазної та протейсинтетичної функції печінки, що пришвидшує нормалізацію пігментного обміну і зменшує небезпеку розвитку білірубінової інтоксикації.

Наші дослідження показали ефективність вітчизняного сорбційного препарату ентеросгель, який призначали залежно від тяжкості гіпербілірубінемії від 1,0 до 1,5–2,0 г/(кг·добу) протягом 7–10 днів. Відмічений позитивний клінічний вплив ентеросгелю — зниження тяжкості та зменшення тривалості жовтяничного синдрому, швидше відновлення толерантності до їжі — корелював з більш вираженими темпами зниження рівня НБ. Дуже важливим показником доцільності використання методу ентеросорбції при ГХН є трохи зменшена потреба в інвазивних оперативних методах лікування: при середньотяжкому перебігу жовтяничної форми ГХН рідше проводили замінні гемотрансфузії, при тяжкому перебігу зменшувалась кількість повторних ЗПК [27; 28].

Розробка ефективних методів профілактики Rh-ГХН залишається однією з важливих проблем перинатології. Висока частота Rh-конфлікту, яка констатується в Україні, зумовлена, насамперед, недостатньою ефективністю специфічної профілактики анти-Rh-імуноглобуліном (RhIgG) за стандартною методикою. Ця методика не передбачає проведення антенатальної специфічної профілактики Rh-ГХН, а також визначення величини фетоматеринської трансфузії (ФМТ) для індивідуального розрахунку дози RhIgG.

Проведені нами дослідження показали ефективність специфічної профілактики Rh-ГХН при введенні на 28-му тижні гестації однієї дози RhIgG Rh-негативним вагітним, не сенсифікованим до Rh-антигену, за умови Rh-позитивної належності крові чоловіка.

Порівняння факторів ризику акушерського анамнезу з величиною ФМТ, яку визначали після пологів у перші 24–48 год, дало підстави стверджувати, що високу специфічність і високу прогностичну цінність щодо збільшення об'єму ФМТ мають нефропатія, поєднаний гестоз, ендокринопатія, переносена та багатоплідна вагітність, акушерська допомога й операція кесаревого розтину на фоні перинатальної патології, а також ручне відділення плаценти, ручне обстеження порожнини матки та передчасне відділення нормально розташованої плаценти і хоріоамніоніт [29].

Клініко-параклінічні зіставлення показали, що модифікація дози RhIgG у відповідності з величиною ФМТ забезпечує клінічні переваги порівняно зі стандартним методом імунопрофілактики Rh-ГХН. Ефективність специфічної імунопрофілактики виявилася значно вищою після введення однієї дози RhIgG на кожні 24 мл ФМТ.

У разі масивних трансплацентарних геморагій найліпші результати досягаються, якщо

збільшити розраховану дозу препарату ще на одну дозу.

Таким чином, аналіз отриманих результатів свідчить про доцільність удосконалення стандартної методики специфічної профілактики Rh-конфлікту шляхом комбінованого введення RhIgG в анте- і постнатальному періодах з урахуванням величини ФМТ. Удосконалена методика імунопрофілактики Rh-ГХН є більш ефективною, що дозволить знизити перинатальну захворюваність, смертність і інвалідизацію від Rh-конфлікту [30].

Незважаючи на досить вагомий досягнення у діагностиці, профілактиці і лікуванні ГХН, цю проблему не можна вважати розв'язаною, насамперед тому, що за наявності численних методів терапії досі немає загально визначених стандартів ведення ГХН, які були б обґрунтовані диференційованим призначенням анте- і постнатальних методів. Подальший прогрес щодо ведення ізоімунної вагітності та новонароджених дітей з ГХН буде пов'язаний з більш детальним вивченням патогенезу не тільки Rh-конфлікту, а й АВ0-ізоімунизатії, а також з розробкою патогенетично обґрунтованих стандартів лікування і профілактики цієї патології в Україні.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Причини смертності дітей в Україні* / Н. Г. Гойда, Р. О. Мойсеєнко, В. В. Бережний та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1999. — № 4. — С. 7-8.
2. *Нагорна А. М., Грузєва Т. С.* Особливості та тенденції захворюваності дитячого населення України в динаміці 1991–1998 рр. // Там же. — 1999. — № 4. — С. 7.
3. *Дизик Г. М., Лавровська Н. Ц., Омельчук Н. Ц.* Імунний резус-конфлікт: статистика, патогенез, біологічні наслідки // Там же. — 1996. — № 3. — С. 37–41.
4. *Запорожан В. Н., Аряєв Н. Л.* Практические проблемы перинатологии // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 1995. — № 5. — С. 10-15.
5. *Мизчина Т. И.* Фізичний розвиток та захворюваність дітей першого року життя після перенесеної гемолітичної хвороби // Педіатрія, акушер-

ство та гінекологія. — 1998. — № 2. — С. 17-19.

6. *Ткаченко С. К., Алферова И. П., Головка И. М.* Становление иммунитета у детей первого года жизни, перенесших ГБН // Педиатрия. — 1996. — № 1 — С. 14-17.

7. *Liley A. W.* Intrauterine transfusion of fetus in hemolytic disease // Brit. Medic. J. — 1963. — Vol. 2. — P. 1107–1109.

8. *Аряєв Н. Л., Зелінский А. А., Мерикова Н. Л.* Гемолитическая болезнь новорожденных. — К.: Здоров'я, 1992. — 153 с.

9. *Аряєв Н. Л., Семенов І. В., Рожковська Н. М.* Практична перинатологія. — К.: Здоров'я; Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 1999. — 196 с.

10. *Hemosorption in the prevention of severe form of hemolytic disease of the newborn in sensitization* / A. C. Konoplahnikow, E. A. Saikina, N. B. Goriushina et al. // Obstetr. Genecol. — 1993. — N 3. — P. 31-33.

11. *Сергиенко Н. С., Малиновская С. Я., Сичинова Л. Г.* Лечение гемолитической болезни плода методом гемосорбции // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 9. — С. 56-58.

12. *Конопляников А. Г., Састиня Е. А., Гришина Н. В.* Гемосорбция в лечении тяжелых форм гемолитической болезни новорожденных при резус-сенсификации // Там же. — 1993. — № 3. — С. 31-33.

13. *Маргак А. А.* Гравитационный плазмаферез в комплексной терапии резус-сенсифицированных беременных // Там же. — 1998. — № 2. — С. 53-56.

14. *Лікування та профілактика гемолітичної хвороби плода і новонародженого* / М. Л. Аряєв, Н. Л. Мерикова, О. О. Зелінський та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1994. — № 3. — С. 8-10.

15. *Маркова В. И., Шабалов Н. П.* Клиническая фармакология новорожденных: (Руководство). — 2-е изд. — СПб.: Сотис, 1993. — 374 с.

16. *Михайлов А. В., Константинова Н. П., Пичина Т. В.* Внутриматочные переливания крови плоду как способ лечения отечных форм ГБН // Акушерство и гинекология. — 1990. — № 7. — С. 41-44.

17. *Aryaev N. L., Merikova N. L.* Fetomaternal Transfusions and perinatal problems // Pediatrics. — 1996. — N 1, Supl. 1. — P. 293.

18. *Charles A. V., Blumenthal L. S.* Promethazine hydrochloride therapy in severely Rh-sensitized pregnancies // Obstet. Gynecol. — 1982. — N 60. — P. 627-630.

19. *Аряєв Н. Л., Мерикова Н. Л., Луценко О. С.* Профілактика і лічення резус-імунізації в збереженні репродуктивного здоров'я у юних первобережних // Тез. доп. II Наук.-практ. конф. лікарів-гінекологів дит. та підлітк. віку України. — Одеса, 1995.

20. Шабалов Н. П. Неонатология. — СПб., 1997. — 553 с.

21. Аряев М. Л., Зубаренко О. В. Дитячі хвороби. Неонатальний, малюковий і ранній вік. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2001. — 328 с.

22. Десятская Ю. В. Клиническое значение мембранотропной терапии и гипербарической оксигенации в комплексном лечении гемолитической болезни новорожденных: Дис. ... канд. мед. наук: 14. 10. — Одесса, 1997. — 216 с.

23. Аряев М. Л., Десятская Ю. В. Функциональный стан мембран эритроцитов при гемолитичній хворобі новонароджених // Перинатология. — 2002. — № 1. — С. 29-31.

24. Десятская Ю. В. Клиническое значение мембранотропной терапии и

гипербарической оксигенации в комплексном лечении гемолитической болезни новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14. 10. — Одесса, 1997. — 20 с.

25. Васильченко Л. В. Специфичность, чувствительность и прогностическая ценность среднемолекулярных пептидов для определения степени тяжести гемолитической болезни новорожденных // Вісн. мор. медицини. — 1999. — № 3. — С. 99-101.

26. Васильченко Л. В. Клінічне значення ентеросорбції в комплексному лікуванні гемолітичної хвороби новонародженого: Дис. ... канд. мед. наук: 14. 10. — К., 2001. — 186 с.

27. Васильченко Л. В. Сучасні методи лікування гемолітичної хвороби новонароджених // Нові технології у на-

вчальному процесі, теоретичної та клінічної медицині. Дод. до «Одес. мед. журналу». — Одеса, 1999. — С. 238-239.

28. Васильченко Л. В. Клінічне значення ентеросорбції в комплексному лікуванні гемолітичної хвороби новонародженого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14. 10. — К., 2001. — 20 с.

29. Луценко О. С. Специфічна профілактика резус-гемолітичної хвороби новонароджених з урахуванням величини фетоматеринської трансфузії: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.10. — К., 1998. — 20 с.

30. Аряев Н. Л., Мерикова Н. Л., Луценко О. С. Значення величини фетоматеринської трансфузії для розрахунку дози імуноглобуліну антирезус. // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 1995. — № 2. — С. 48-50.

УДК 616.155.194.17-053.31-08

М. Л. Аряев, Н. Л. Мерикова

ПРОГРЕС У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЛОДА І НОВОНАРОДЖЕНОГО

Проаналізовано розвиток методів лікування та профілактики гемолітичної хвороби плода і новонародженого. Викладені результати дослідження з проблем ізоімунної гемолітичної анемії. Для профілактики дитячої інвалідизації, перинатальної захворюваності та смертності розроблено й впроваджено методи сучасної тактики ведення гемолітичної хвороби: антенатальна імуносупресивна терапія дипразином, ентеросорбція, ГБО, мембранотропна терапія, удосконалена схема специфічної профілактики.

Ключові слова: перинатологія, ізоімунний конфлікт, профілактика, лікування.

UDC 616.155.194.17-053.31-08

M. L. Aryayev, N. L. Merikova

ACHIEVEMENTS IN PREVENTION AND TREATMENT OF THE HEMOLYTIC DISEASE OF FETUS AND NEWBORN

There were analysed methods of treatment and prevention of hemolytic disease in fetus and newborn. Results of investigation on the problem of isoimmune hemolytic anemia are presented. Modern methods of treatment of hemolytic disease of newborn are applied: antenatal immunosuppressive therapy by diprazyn, enterosorption, hyperbaric oxygenation, membrane-tropic therapy, modified scheme of specific prevention. These methods can prevent severe neurological outcomes, perinatal morbidity and mortality.

Key words: perinatology, isoimmune incompatibility, prevention, treatment.

УДК 547.419.5:616-089-87;616-073.524

В. И. Кресюн, чл.-корр. АМН Украины, д-р мед. наук, проф.,

И. И. Сейфуллина, д-р хим. наук, проф., Е. Ф. Шемонаева, А. Г. Видавская

БИОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕРМАНИЯ

Одесский государственный медицинский университет

Ухудшение экологии в Украине сопровождается негативным влиянием на организм разнообразных эндо- и экзогенных факторов. К ним, в первую очередь, относятся инфекции, алкоголь, радиация. Нерациональное использование медикаментозных средств также приводит к их токсическому воздействию на организм человека. Центральным органом химического гомеостаза организма является печень, которая принимает участие не только в накоплении и выделении в кровь различных токсических веществ, но и поглощает их из крови, метаболизирует и выводит из организма. Эти функции печени приводят к частой её патологии, которая среди причин смерти населения занимает восьмое место. По данным Министерства здравоохранения, ежегодно 5,5 млн населения Украины страдают заболеваниями желудочно-кишечного тракта, из которых 50 % приходится на поражение печени экзогенными токсинами.

Несмотря на широкий арсенал фармакологических средств, которые применяются для лечения и профилактики заболеваний печени (иммуномодуляторы, антиоксиданты, ингибиторы микросомальных ферментов, фосфолипидные препараты, стимуляторы метаболических процессов и др.), все они не в полной мере отвечают современным требованиям. Поэтому остается актуальной проблема поиска новых эффективных препаратов, не оказывающих токсического действия [1].

В качестве таких веществ в последние годы рассматриваются и изучаются координационные соединения металлов, созданные на основе естественных метаболитов. Выбор лигандов обусловлен их специфическими свойствами. Подбирая металлы и лиганды, синтезируют новые биологически активные вещества (БАВ) с заданными фармакологическими свойствами. При этом происходит не только уменьшение токсичности металла, но и усиление биоэффекта всех составляющих — и биолиганда, и металла. Такие соединения могут превосходить по силе эффекты исходных компонентов [2]. Эти принципы и были положены в основу создания новых БАВ — координационных соединений германия с никотиновой кислотой (МИГУ-1), никотинамидом (МИГУ-2), янтарной кислотой (МИГУ-3), оксиэтилидендифосфоната германия с никотиновой кислотой (МИГУ-4), никотинамидом (МИГУ-5) и магнием (МИГУ-6). Исследование фармакодинамики МИГУ-1, 2 и 3 показало, что данные соединения обладают выраженными мембранопротекторными свойствами и являются перспективными гепатопротекторными соединениями, при этом по убыванию активности они расположились в следующем порядке: МИГУ-1 > МИГУ-2 > МИГУ-3 [3; 4].

Исследованиями доказано, что новые вещества по силе гепатопротекторного действия превосходят такое лекарственное средство, как «Эссенциа-

ле». Важной особенностью соединений является то, что они при высокой фармакологической активности отличаются низкой токсичностью. При внутривенном введении МИГУ-1 $LD_{50}=1475$ мг/кг, МИГУ-2 — $LD_{50}=2100$ мг/кг и МИГУ-3 — $LD_{50}=2900$ мг/кг [3; 4].

Другие исследования показали, что эти соединения обладают нейротропной активностью депримирующего действия различной силы в зависимости от дозы и оказывают транквилизирующее, противосудорожное, миорелаксантное, противотревожное и седативное действия [5].

Скрининговые исследования соединений МИГУ-4, 5 и 6 показали их высокую фармакологическую активность и низкую токсичность. Доказано, что они оказывают мембранопротекторное действие и являются перспективными гепато- и кардиопротекторными соединениями [6].

Обязательным требованием для дальнейшего внедрения в медицинскую практику данных соединений является изучение их фармакокинетики. Такого рода исследования на экспериментальной стадии дают возможность получить ценную информацию об особенностях их абсорбции, распределения и элиминации в организме животных и являются необходимым условием, предшествующим клиническим испытаниям. Информация, полученная при изучении особенностей кинетики новых БАВ, является основой для разработки рациональной фармакотерапии.

Динамика содержания германия в плазме крови и в печени крыс после однократного внутривенного введения МИГУ-1, 2, 3, 4, 5, 6 из расчета 37,5 мг/кг, M \pm m, n=9

| Соединение | Орган | Время, ч | | | | | | |
|------------|--------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| | | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 24 |
| МИГУ-1 | Печень | 23,18 \pm 0,36 | 32,26 \pm 0,42 | 38,26 \pm 0,43 | 34,84 \pm 0,35 | 22,90 \pm 0,43 | 11,78 \pm 0,35 | 0 |
| | Плазма крови | 3,45 \pm 0,31 | 12,62 \pm 0,30 | 7,77 \pm 0,23 | 5,56 \pm 0,23 | 2,11 \pm 0,21 | 0,98 \pm 0,12 | 0,00 \pm 0,00 |
| МИГУ-2 | Печень | 26,70 \pm 1,51 | 51,79 \pm 1,58 | 86,41 \pm 2,23 | 44,90 \pm 1,21 | 25,05 \pm 1,21 | 14,27 \pm 0,95 | 3,90 \pm 0,66 |
| | Плазма крови | 5,09 \pm 0,22 | 7,89 \pm 0,22 | 9,42 \pm 0,13 | 9,54 \pm 0,15 | 3,86 \pm 0,36 | 0 | 0 |
| МИГУ-3 | Печень | 70,54 \pm 0,45 | 46,84 \pm 1,55 | 35,25 \pm 0,78 | 17,54 \pm 0,95 | 11,36 \pm 0,76 | 9,62 \pm 0,47 | 2,78 \pm 0,47 |
| | Плазма крови | 15,15 \pm 0,39 | 12,72 \pm 0,28 | 6,28 \pm 0,34 | 4,49 \pm 0,30 | 2,45 \pm 0,23 | 1,05 \pm 0,12 | 0,37 \pm 0,09 |
| МИГУ-4 | Печень | 71,46 \pm 5,66 | 66,25 \pm 6,71 | 47,80 \pm 5,36 | 45,93 \pm 7,89 | 32,68 \pm 3,35 | 20,06 \pm 2,70 | 2,82 \pm 0,51 |
| | Плазма крови | 17,94 \pm 1,92 | 14,88 \pm 0,72 | 13,38 \pm 0,62 | 12,02 \pm 1,29 | 6,42 \pm 0,74 | 4,05 \pm 0,71 | 1,91 \pm 0,33 |
| МИГУ-5 | Печень | 19,16 \pm 1,56 | 49,19 \pm 3,25 | 45,85 \pm 3,15 | 30,59 \pm 1,91 | 21,99 \pm 1,05 | 14,37 \pm 0,91 | 3,09 \pm 0,29 |
| | Плазма крови | 1,28 \pm 0,10 | 7,43 \pm 0,55 | 8,36 \pm 0,64 | 7,76 \pm 0,78 | 3,64 \pm 0,65 | 0,82 \pm 0,25 | 0,00 \pm 0,00 |
| МИГУ-6 | Печень | 81,46 \pm 5,80 | 37,68 \pm 1,83 | 25,78 \pm 0,58 | 15,00 \pm 0,61 | 8,51 \pm 0,60 | 6,93 \pm 0,72 | 5,67 \pm 0,80 |
| | Плазма крови | 15,27 \pm 0,45 | 12,37 \pm 0,23 | 8,04 \pm 0,30 | 5,10 \pm 0,30 | 2,31 \pm 0,16 | 1,15 \pm 0,10 | 0,26 \pm 0,06 |

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на крысах-самцах линии Вистар массой 140–160 г. Все 6 соединений вводили однократно внутривенно из расчета 37,5 мг/кг германия. В интервалах времени 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 24 ч животных декапитировали и брали пробы плазмы крови и печени. Содержание комплексов в органах и тканях животных определяли по германию экстракционно-фотометрическим методом [8–12].

Предварительно, по предложенной нами методике, проводили подготовку проб, которая заключалась в гомогенизации тканей в сильнощелочной среде за счет гидролиза фосфолипидов [7]. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием математического анализа по общепринятым методикам. Анализ экспериментальных данных проводился с использованием полулогарифмической зависимости концентрации германия от времени. Кинетика процессов распределения описывалась в рамках камерных моделей [8–10; 12].

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования кинетики комплексов показали, что уже через 15 мин после внутривенного введения всех исследуемых соединений германий определялся в плазме крови и в печени экспериментальных животных, причем концентрация достоверно отличалась ($P < 0,05$). При этом после введения всех исследуемых соединений во всех без исключения интервалах времени концентрация германия в печени многократно превышала аналогичный показатель плазмы крови. Это объясняется тем, что плазма представляет собой камеру быстрого обмена с тканями.

Через 15 мин самая высокая концентрация германия в плазме крови определялась после введения МИГУ-4, а самая низкая — после введения МИГУ-5 (табл. 1). В печени в указанный интервал времени самая высокая концентрация германия определялась после введения МИГУ-6, а самая низкая — после введения МИГУ-5. Кинетика германия в плазме и печени для исследуемых соединений отличалась. Фармакокинетика германия, содержащегося в составе молекул МИГУ-1, 2 и 5, характеризовалась процессами абсорбции и элиминации. После введения МИГУ-3, 4 и 6 процессы абсорбции германия совершались в течение 15 мин.

Указанные БАВ быстро проникали в плазму и печень крыс, и пик концентрации германия определялся уже через 15 мин после введения. Небезынтересно отметить, что для всех изучаемых БАВ, кроме МИГУ-1 и 5, время достижения пика концентрации германия в плазме и печени совпадало. Для германия, входящего в состав МИГУ-1, пик концентрации в плазме наступал быстрее, а для МИГУ-5 — медленнее, чем в печени.

Затем содержание германия в плазме крови, после введения МИГУ-1, 2, 5, увеличивалось, так как его абсорбция с места введения продолжалась. Через 0,25 ч после введения МИГУ-3, 4, 6

концентрация германия снижалась, поскольку после достижения пика превалировала элиминация вещества. В печени сохранялась такая же тенденция для всех соединений. Для МИГУ-3, 4 и 6 в печени до 1 ч эксперимента преобладали процессы абсорбции, затем элиминации (см. табл. 1). При этом концентрация германия в тканях крыс, во временных интервалах эксперимента после введения исследуемых БАВ достоверно отличалась ($P < 0,05$). Так, за 15 мин (с 0,25 по 0,5 ч эксперимента) концентрация германия в плазме крови после введения МИГУ-1 выросла в 3,6 раза, МИГУ-2 — в 1,5; МИГУ-5 — в 5,8 раза; а МИГУ-3, 4, 6 уменьшилась в 1,2 раза. Примерно такая же тенденция наблюдалась и в печени, где содержание германия для МИГУ-1 увеличивалось в 1,5 раза; МИГУ-2 — в 3,5 раза; МИГУ-5 — в 2,5 раза, а МИГУ-3 и 4 уменьшалось примерно в 1,5 раза; МИГУ-6 — в 2,5 раза (см. табл. 1).

Фаза абсорбции после введения данных соединений заканчивалась в разные интервалы времени и определялась пиками концентрации. Максимальная концентрация германия в плазме крови после введения МИГУ-1 определялась через 0,5 ч, МИГУ-2 — через 2 ч, МИГУ-3, 4, 6 — через 0,25 ч, МИГУ-5 — через 1 ч. В печени пик концентрации германия, содержащегося в составе МИГУ-3, 4 и 6, определялся через 15 мин, а МИГУ-1, 2 и 6 — через 1 ч исследования. По величине максимальной концентрации германия в плазме крови соединения можно расположить таким образом: МИГУ-4 > МИГУ-6 > МИГУ-3 > МИГУ-1 > МИГУ-2 > МИГУ-5. Для печени закономерность не сохраняется, она выглядит следующим образом: МИГУ-2 > МИГУ-6 > МИГУ-4 > МИГУ-3 > МИГУ-5 > МИГУ-1 (см. табл. 1).

Содержание германия в плазме крови после введения МИГУ-1 снижалось быстрее по сравнению с печенью. Так, за 7 ч (с 1-го по 8-й час эксперимента) концентрация германия

в печени снизилась в 3,5 раза, тогда как в плазме — в 8 раз. Таким образом, концентрация германия, находящегося в составе молекулы МИГУ-1, в течение 4 ч в печени была достаточно высокой, затем резко снижалась и к 24 ч исследования германий в печени не определялся совсем (см. табл. 1).

После введения МИГУ-2 в интервалах времени 0,5–2 ч в плазме определялся стационарный уровень концентрации германия. Такой же стационарный уровень концентрации германия характерен и для МИГУ-5, что можно объяснить сходством состава молекулы. Кинетика германия в печени имеет сходство с МИГУ-2, но при этом концентрация значительно выше и время элиминации больше. Содержание германия в печени изменялось резко по сравнению с плазмой (примерно в 1,5–2 раза за каждый временной интервал) (см. табл. 1).

Кинетика распределения германия в плазме и печени после введения МИГУ-3 имеет сходство. Небезынтересно отметить, что при этом концентрация германия в печени за большинство временных интервалов была примерно в 3–5 раз выше, чем в плазме. При этом содержание германия в печени и плазме снижалось медленно.

Концентрация германия в плазме крови и печени после введения МИГУ-4 имела свои особенности. Содержание германия в печени снижалось медленнее, а высокие концентрации сохранялись длительно по сравнению со всеми остальными изучаемыми соединениями (через 8 ч исследования определялось 20 мкг/г германия). Для германия, входящего в состав МИГУ-4, характерен стационарный уровень концентрации германия в печени в интервалах времени 1–2 ч, чего не наблюдалось после введения других исследуемых соединений. Содержание германия в плазме тоже снижалось медленно, при этом во всех временных интервалах превышало аналогичный показатель для остальных изучаемых БАВ (см. табл. 1).

Для германия, входящего в

состав МИГУ-5, характерно быстрое достижение пика концентрации и в плазме, и в печени, а затем медленное снижение. При этом через 15 мин после введения МИГУ-5 определялась самая низкая среди всех изучаемых БАВ концентрация германия в плазме.

Германий, входящий в состав МИГУ-6, в печени быстро достигал пика концентрации, но и быстро элиминировал. При этом во всех интервалах времени после 1 ч эксперимента концентрация германия в печени была наименьшей среди всех указанных БАВ. Содержание германия в плазме во временных интервалах до 4 ч снижалось медленнее по сравнению с печенью, а после указанного интервала времени — быстрее. Такая же тенденция кинетики германия в плазме наблюдалась в большинстве изучаемых координационных соединений германия с биолигандами.

Близкие значения концентраций германия в плазме через 0,5 ч эксперимента характерны для МИГУ-1, 3 и 6; через 1 ч — для МИГУ-1, 5 и 6; через 2 ч — для МИГУ-1 и 6; через 4 ч — для МИГУ-1, 3 и 6; через 8 ч — для МИГУ-1, 3, 5, 6; через 24 ч — для МИГУ-1, 2 и 5. Концентрация германия в печени имела близкие значения через 0,15 ч после введения МИГУ-3 и 4; через 2 ч — после введения МИГУ-2 и 4; через 4 ч — после МИГУ-1 и 6; через 8 ч — после МИГУ-2 и 5; через 24 ч — после МИГУ-1 и 5, 3 и 4 (см. табл. 1).

После линеаризации экспериментальных данных проводился анализ полулогарифмической зависимости концентрации германия от времени, определялся тип фармакокинетической модели. Фармакокинетические параметры германия в органах и тканях крыс рассчитывались в рамках камерных моделей [11; 12].

Анализ экспериментальных данных показал, что кривая зависимости концентрации германия от времени в плазме крови и в печени после введения МИГУ-1, 2 и 5 носила моноэкспоненциальный характер, по-

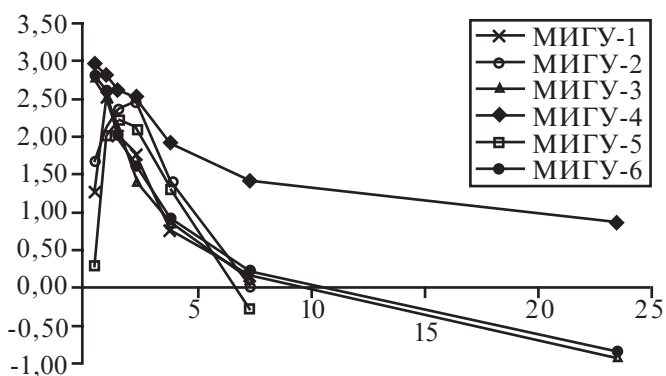


Рис. 1. Кинетика содержания германия в плазме крови после внутривенного введения соединений из расчета 37,5 мг германия на 1 кг массы крысы. По оси абсцисс — время, ч; по оси ординат — логарифм концентрации германия

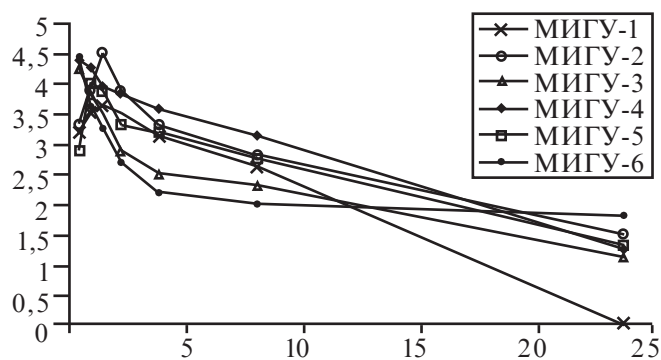


Рис. 2. Кинетика содержания германия в печени после внутривенного введения соединений из расчета 37,5 мг германия на 1 кг массы крысы. По оси абсцисс — время, ч; по оси ординат — логарифм концентрации германия

этому и описывалась однокамерной моделью со всасыванием, а МИГУ-3, 4 и 6 в плазме — без всасывания. Кинетика германия в печени после введения МИГУ-4 имела моноэкспоненциальный характер и описывалась однокамерной моделью без всасывания. Кинетика германия, входящего в состав МИГУ-3 и 6, в печени носила биэкспоненциальный характер и описывалась двухка-

мерной моделью без всасывания (рис. 1, 2).

Для расчета линейной регрессии использовали модификацию метода наименьших квадратов взвешенных величин [11]. Из полученных расчетных данных фармакокинетических параметров следует, что кинетика изучаемых соединений, определенная по германию, имела ряд особенностей, которые не выявлялись при анали-

зе абсолютных величин. В рамках однокамерных моделей со всасыванием, германий после введения МИГУ-1 быстро проникал в плазму крови, а после введения МИГУ-2 — медленнее (табл. 2). Об этом свидетельствуют высокая константа скорости абсорбции и короткий период полуабсорбции германия, содержащегося в составе МИГУ-1, по сравнению с МИГУ-2. Германий, входящий

Таблица 2
Фармакокинетические параметры германия в плазме крови в рамках однокамерных моделей после внутривенного введения комплексов (37,5 мг/кг германия)

| Параметры | Соединение | | | | | |
|--|------------|------------|------------|--------------|------------|-------------|
| | МИГУ-1 | МИГУ-2 | МИГУ-3 | МИГУ-4 | МИГУ-5 | МИГУ-6 |
| Константа скорости элиминации, ч ⁻¹ | 0,34±0,03 | 0,45±0,03 | 0,16±0,01 | 0,09±0,00 | 0,33±0,06 | 0,14±0,00 |
| Константа скорости абсорбции, ч ⁻¹ | 9,33±0,81 | 1,40±0,04 | — | — | 5,41±0,41 | — |
| Период полуэлиминации, ч | 2,03±0,15 | 1,53±0,08 | 4,43±0,18 | 7,36±0,41 | 2,09±0,40 | 4,88±0,21 |
| Период полуабсорбции, ч | 0,07±0,01 | 0,49±0,01 | — | — | 0,13±0,01 | — |
| Максимальная концентрация препарата, мкг/г | 12,63±0,30 | 9,54±0,15 | 15,15±0,39 | 17,94±1,92 | 8,36±0,64 | 15,27±0,45 |
| Время достижения макс. концентрации, ч | 0,50 | 2,00 | 0,25 | 0,25 | 1,00 | 0,25 |
| Кажущаяся начальная концентрация, мкг/мл | 14,98±0,31 | 23,58±0,15 | — | — | 11,65±0,68 | — |
| Клиренс, мл/ч | 0,89±0,08 | 1,06±0,03 | 0,39±0,00 | 0,20±0,00 | 1,14±0,09 | 0,35±0,00 |
| Площадь под фармакокинетической кривой, мкг·ч·мл ⁻¹ | 30,50±0,29 | 37,36±0,13 | 96,91±4,36 | 190,41±25,10 | 35,89±0,62 | 107,55±5,20 |
| Среднее время пребывания в организме, ч | 2,93±0,22 | 2,21±0,12 | 6,40±0,26 | 10,61±0,60 | 3,02±0,58 | 7,04±0,30 |
| Объем распределения, мл | 2,62±0,01 | 1,59±0,07 | 2,48±0,09 | 2,12±0,32 | 2,24±0,05 | 2,46±0,10 |

в состав МИГУ-3, 4 и 6, быстро достигал пика концентрации по сравнению с другими исследуемыми БАВ.

В рамках однокамерных моделей быстро из плазмы элиминировал германий, содержащийся в составе МИГУ-2, а сравнительно медленно — МИГУ-4. Об этом свидетельствует короткий период полуэлиминации и высокая константа скорости элиминации (см. табл. 2). Близкие значения показателей элиминации германия у МИГУ-1 и 5. С этими данными согласуются и значения показателя клиренса. Самый высокий клиренс имеет германий, содержащийся в составе молекулы МИГУ-5 и 2, а самый низкий — МИГУ-4. Соответственно, недолгое время пребывания германия в плазме характерно для МИГУ-2 и сравнительно длительное — для МИГУ-4. Близкие значения времени удержания германия в плазме характерны для МИГУ-1 и 5.

Величина кажущегося объема распределения свидетельствует о распределении германия в межклеточной и внутриклеточной жидкостях и для всех соединений колеблется в интервале 1,59–2,62 мл. Величина площади под фармакокинетической кривой для изучаемых БАВ зависит от скорости абсорбции и элиминации германия, а также концентрации в ткани. Высокий показатель

AUC характерен для МИГУ-6 и низкий — для МИГУ-1.

После введения МИГУ-5 германий абсорбировался в печень быстрее по сравнению с МИГУ-2 и 1, о чем свидетельствуют высокая константа скорости абсорбции и короткий период полуабсорбции (табл. 3). Из печени быстрее, по сравнению с другими изучаемыми БАВ, элиминировал германий, содержащийся в составе молекулы МИГУ-5, о чем свидетельствует короткий период полуэлиминации и высокая константа скорости элиминации. Сравнительно медленно элиминировал германий, определяемый после введения МИГУ-2 и 4. Для указанных соединений характерны одинаковые значения периодов полуэлиминации и констант скорости элиминации.

Величины клиренса германия после введения изучаемых БАВ были одинаковыми и низкими для МИГУ-2 и 4 и на порядок выше — для МИГУ-1 и 5. Самая низкая кажущаяся начальная концентрация германия в печени, в рамках однокамерных моделей, определялась после введения МИГУ-1, а самая высокая — после введения МИГУ-2. Следовательно, германий, входящий в состав МИГУ-2, хорошо распределялся во внутри- и межклеточной жидкости печени, а МИГУ-1 — сравнительно хуже.

По величине площади под фармакокинетической кривой

судят об относительной биодоступности вещества. Анализ полученных данных показал, что наибольшая площадь под фармакокинетической кривой характерна для германия, входящего в состав МИГУ-4, а наименьшая — для МИГУ-1. Среднее время пребывания германия в печени после введения координационных соединений германия с биолигандами колебалось от 3 (МИГУ-5) до 7 ч (МИГУ-2 и 4). Небезынтересно отметить, что объем распределения германия, входящего в состав МИГУ-4 и 5, был одинаковым, при этом в 2,6 раза ниже, чем МИГУ-1.

Фармакокинетические параметры германия в печени после введения МИГУ-3 и 6 определялись в рамках двухкамерных моделей без всасывания. Скорость процесса абсорбции германия после введения обоих соединений была примерно одинаковой, и пик концентрации определялся через 0,15 ч эксперимента. Скорость процесса элиминации отличалась значительно: период полуэлиминации германия, входящего в состав МИГУ-6, в 2 раза превышает аналогичный показатель МИГУ-3. Небезынтересно отметить, что скорость перехода германия из центральной камеры в периферическую для обоих соединений превышает скорость обратного процесса. При этом скорости перехода между обеими камерами выше

Таблица 3

Фармакокинетические параметры германия в печени в рамках однокамерных моделей после внутрибрюшинного введения комплексов (37,5 мг/кг германия)

| Параметры | Соединение | | | |
|--|-------------|-------------|--------------|-------------|
| | МИГУ-1 | МИГУ-2 | МИГУ-4 | МИГУ-5 |
| Константа скорости элиминации, ч ⁻¹ | 0,17±0,01 | 0,14±0,01 | 0,14±0,04 | 0,34±0,18 |
| Константа скорости абсорбции, ч ⁻¹ | 3,08±0,04 | 2,11±0,09 | | 14,16±1,15 |
| Период полуэлиминации, ч | 4,12±0,08 | 5,15±0,50 | 5,09±0,19 | 2,02±1,08 |
| Период полуабсорбции, ч | 0,23±0,01 | 0,33±0,01 | | 0,05±0,00 |
| Максимальная концентрация препарата, мкг/г | 38,26±0,43 | 86,41±2,23 | 71,46±5,66 | 49,19±3,25 |
| Время достижения макс. концентрации, ч | 1,00 | 1,00 | 0,25 | 0,50 |
| Кажущаяся начальная концентрация, мкг/мл | 45,27±0,43 | 98,87±2,26 | 84,52±3,98 | 58,4±3,90 |
| Клиренс, мл/ч | 0,15±0,01 | 0,06±0,01 | 0,07±0,0002 | 0,23±0,02 |
| Площадь под фармакокинетической кривой, мкг·ч·мл ⁻¹ | 258,21±0,08 | 432,92±0,31 | 525,14±50,71 | 361,37±0,93 |
| Среднее время пребывания в организме, ч | 5,94±0,12 | 7,42±0,71 | 7,38±0,26 | 2,91±1,55 |
| Объем распределения, мл | 0,88±0,01 | 0,38±0,03 | 0,299±0,034 | 0,32±0,02 |

Фармакокинетические параметры печени в рамках двухкамерных моделей после внутрибрюшинного введения МИГУ-3 и 6 (37,5 мг/кг германия)

| Параметры | Обозначение | Значение | |
|--|-------------|--------------|-------------|
| | | МИГУ-3 | МИГУ-6 |
| Максимальная концентрация препарата, мкг/г | C_{max} | 70,54±0,45 | 81,46±5,80 |
| Константа элиминации, ч ⁻¹ | K_{el} | 0,33±0,07 | 0,25 |
| Кажущаяся константа элиминации, ч ⁻¹ | k | 0,08±0,02 | 0,18±0,07 |
| Константы скоростей перехода, ч ⁻¹ | K_{21} | 0,31±0,04 | 0,04±0,00 |
| | K_{12} | 0,79±0,21 | 0,27±0,01 |
| Период полуэлиминации, ч ⁻¹ | $T_{1/2}$ | 9,12±2,03 | 19,80±7,63 |
| Кажущаяся начальная концентрация, мкг/г | C_0 | 16,66 | 11,67±1,23 |
| Объем распределения, мл | V_d | 1,75±0,35 | 2,80±0,84 |
| Общий объем распределения, мл | V_l | 0,40±0,05 | 0,55±0,02 |
| Стационарный объем распределения, мл | V_{ss} | 1,42±0,38 | 2,51±0,13 |
| Общий клиренс, мл/ч | CL_t | 0,13±0,02 | 0,10±0,02 |
| Площадь под фармакокинетической кривой, мкг·ч·мл ⁻¹ | AUC | 314,98±67,80 | 539,06±6,44 |
| Среднее время пребывания препарата в организме, ч | MRT | 13,16±1,98 | 28,57±1,10 |

для МИГУ-3. Показатель объема распределения выше у германия, входящего в состав МИГУ-6, что свидетельствует о лучшем его распределении в печени крыс по сравнению с МИГУ-3.

Показатель клиренса германия после введения МИГУ-6 ниже, чем в МИГУ-3 (табл. 4). Низкий показатель константы скорости элиминации и клиренса германия, входящего в состав МИГУ-6, обусловило увеличение площади под фарма-

кокинетической кривой и времени пребывания вещества в печени. Способность германия после введения комплексов поступать из плазмы крови в печень характеризуется отношением концентрации германия в печени (тест-ткань) к его содержанию в плазме крови (тест-объект) и закономерностью изменения концентрации во времени (рис. 3).

Анализ указанных соотношений позволяет отнести печень, после введения всех изу-

чаемых БАВ, к периферическому отсеку кинетической схемы распределения вещества, что важно учитывать в клинической практике для оптимизации режима дозирования.

Выводы

1. Германий после введения МИГУ-3, 4 и 6 быстро проникал в плазму и печень. Максимальные концентрации определялись через 15 мин эксперимента. После введения МИГУ-5 пик концентрации определялся че-

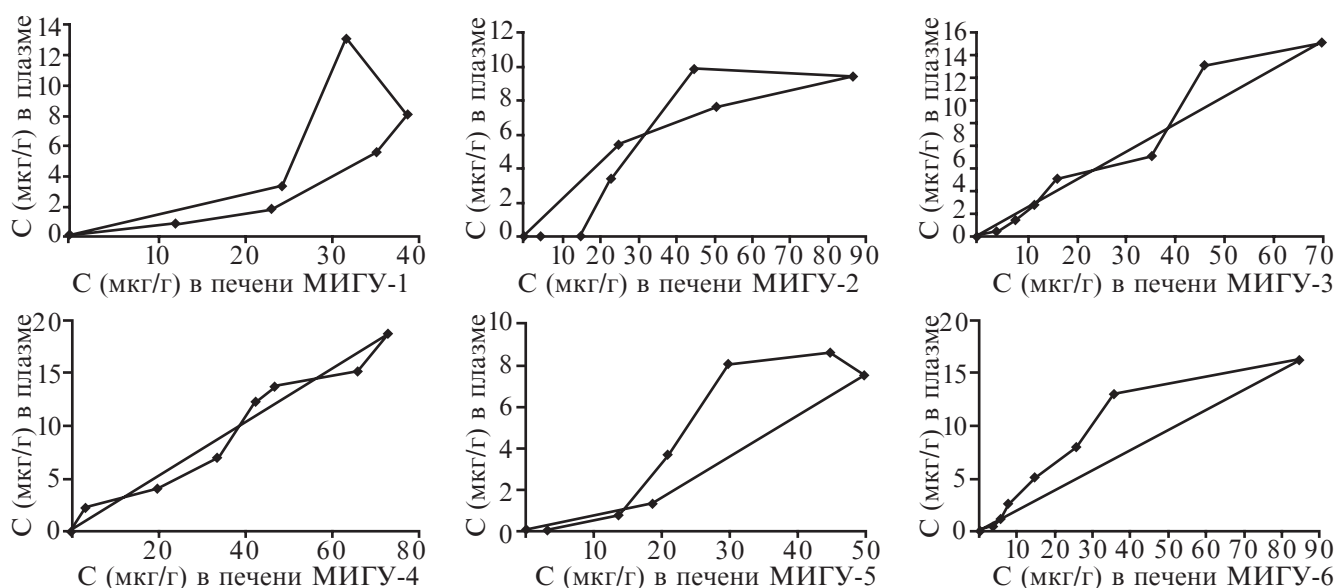


Рис. 3. Содержание германия в плазме крови и в печени после однократного внутрибрюшинного введения комплексов (37,5 мг германия)

рез 30 мин, а при введении МИГУ-1 и 2 — через 1 ч исследования. При этом после введения всех исследуемых соединений во всех без исключения интервалах времени концентрация германия в печени многократно превышала аналогичный показатель плазмы крови.

2. Германий после введения комплексов элиминировал из плазмы быстрее, чем из печени. После введения МИГУ-1 через 24 ч исследования германий не определялся, а наибольшая концентрация в этом же интервале определялась после введения МИГУ-6.

3. Максимальные концентрации германия в плазме крови после введения всех соединений ниже аналогичных в печени в 3–5 раз.

4. Германий после введения всех исследуемых БАВ в печени достигал максимальных концентраций одновременно с максимумом в плазме, за исключением МИГУ-2, где максимум в печени наступил на 30 мин позже, чем в плазме крови.

5. Для германия, входящего в состав МИГУ-4, характерен стационарный уровень концентрации германия в печени в интервалах времени 1–2 ч, а в плазме — для МИГУ-2 и 5 в интервалах времени 0,5–2 ч.

6. Кинетика германия в плазме крови после введения МИГУ-1, 2 и 5 может быть опи-

сана в рамках однокамерной модели со всасыванием, МИГУ- 3, 4 и 6 — в рамках однокамерной модели без всасывания. Кинетика германия, содержащегося в составе молекул МИГУ-1, 2, 5, в печени может быть описана в рамках однокамерной модели со всасыванием, МИГУ-4 — в рамках однокамерной модели без всасывания. Кинетика германия в печени после введения МИГУ-3 и 6 может быть описана в рамках двухкамерной модели без всасывания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Машковский М. Д.* Лекарства XXI века. — М.: Медицина, 1998. — 279 с.
2. *Акбаров А. Б., Харитонов Ю. Я., Исламов М. Н.* Бионеорганические аспекты особенностей взаимосвязи типа состав-строение-специфическая активность биоконплексов // Журн. неорган. химии. — 1993. — Т. 38, № 2. — С. 312-326.
3. *Антоненко П. Б., Кресюн В. Й., Шандра О. А.* Вплив сполук германію з біолігандами на експериментальні форми судомного синдрому // Ліки. — 1997. — № 4. — С. 47-50.
4. *Кресюн В. И., Годован В. В., Кресюн Н. В.* Гепатопротекторные свойства нового класса координационных соединений германия // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія «Медицина». — 1999. — Вип. 10. — С. 99-100.
5. *Синтез и фармакологическое изучение нового класса лекарственных*

ных средств на основе координационных соединений германия с биолгандами: Отчет о НИР (закл.) № 37 / Одес. мед. ин-т; Рук. проф. В. Й. Кресюн. — Одесса, 1996. — 268 с.

6. *Кресюн В. И., Волощенко В. А.* Гепатотропные эффекты нового класса БАВ оксидилдифосфоната германия // Наук. конф. «Школа академика О. Черкеса: ідеї, розвиток, перспективи». — К., 1994. — С. 57-57.

7. *Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин* / А. Г. Відавська, К. Ф. Шемонаєва, К. Ф. Сейфуліна та ін. // Одес. мед. журнал. — 2000. — № 6 (62). — С. 7-11.

8. *Соловьев В. Н., Фирсов А. А., Филов В. А.* Фармакокинетика: Руководство. — М.: Медицина, 1980. — 223 с.

9. *Методические рекомендации по доклиническому изучению фармакокинетики лекарственных средств.* — К.: Фарм. комитет МОЗ Украины, 1995. — 25 с.

10. *Доклінічне дослідження лікарських засобів* / Н. В. Літвінова, М. А. Філоненко-Патрушева, С. Б. Французова, В. В. Храпак; За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 527 с.

11. *Фармакокинетика* / Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко. — Ростов н/Д: Феникс, 2001. — 381 с.

12. *Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частотные модели)* / Н. Я. Головенко, О. В. Жук, В. Г. Зиньковский и др. — К.: Авиценна, 2002. — 20 с.

УДК 547.419.5:616-089-87;616-073.524

В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Е. Ф. Шемонаева, А. Г. Видавская

БИОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕРМАНИЯ

Изучена фармакокинетика координационных соединений германия с никотиновой кислотой (МИГУ-1), никотинамидом (МИГУ-2), янтарной кислотой (МИГУ-3), оксидилдифосфоната германия с никотиновой кислотой (МИГУ-4), никотинамидом (МИГУ-5), магнием (МИГУ-6) в плазме крови и в печени крыс по иону-комплексобразователю после однократного внутрибрюшинного введения БАВ. Германий определяли экстракционно-фотометрическим методом. Обнаружено, что все комплексы хорошо проникают в плазму крови и печень, причем, МИГУ-3, 4 и 6 проникают быстрее. Элиминируют, в основном, в течение 24 ч, быстрее всех из плазмы крови элиминирует германий, содержащийся в составе МИГУ-2, а из печени — МИГУ-1. Медленнее выводился из плазмы и печени германий после введения МИГУ-4.

Ключевые слова: фармакокинетика, координационные соединения, германий, оксидилдифосфоновая кислота.

UDC 547.419.5:616-089-87;616-073.524

V. I. Kresyun, I. I. Seyfullina, E. F. Shemonayeva, A. G. Vidavskaya

BIOKINETIC PROPERTIES OF NEW GERMANIUM DERIVATIVES

It was studied pharmacokinetics of coordinative compounds of Germanium with nicotinic acid (MIGU-1), nicotinamide (MIGU-2), succinic acid (MIGU-3), oxyetilidendiphosphonate of Germanium with nicotinic acid (MIGU-4), nicotinamide (MIGU-5), magnesium element (MIGU-6) in blood plasma and in rats' liver after single-use intraperitoneal introduction of BAS germanium was determined by extraction-photometric method. The results of research have shown that all complexes readily penetrate into blood plasma and liver, MIGU-3, 4 and 6 penetrate faster. BAS elimination occurs basically within 24 hours. Germanium which is in the structure of MIGU-2 eliminates from blood plasma faster than all the rest, and germanium which is in the structure of MIGU-1 eliminates from liver. Germanium eliminates more slowly from blood plasma and liver after introduction of MIGU-4.

Key words: pharmacokinetics, coordinative compounds, germanium, oxyetilidendiphosphonic acid.

НОВІ ПІДХОДИ ДО ПИТАНЬ ІДЕНТИФІКАЦІЇ УМОВНО-ПАТОГЕННИХ КОРИНЕБАКТЕРІЙ ТА МІКОБАКТЕРІЙ

Одеський державний медичний університет

Останнім часом у літературі часто повідомляється про роль мікроорганізмів у виникненні захворювань, що вважаються на даний час непатогенними або умовно-патогенними. Значною мірою ця проблема стосується збудників інфекцій дихальних шляхів, у тому числі туберкульозу. На думку більшості авторів, однією з головних причин подібних випадків є розповсюдження ВІЛ-інфекції, інших імунodefіцитів, а також нераціональна антибактеріальна терапія [1].

У низці публікацій [2] повідомляється про випадки дифтерії, в тому числі комбінованих і токсичних форм, коли у хворих були виділені умовно-патогенні представники роду *Corynebacterium* (*C. pseudotuberculosis*, *C. ulcerans*, *C. хероsіs* та ін.). Токсигенних *C. diphtheriae* у цих випадках виявлено не було, а введення протидифтерійної сироватки було малоефективним. Це обумовлює необхідність пошуку нових схем раціональної етіопатогенетичної терапії, тому що фактори патогенності цих мікроорганізмів практично не вивчені. Не до кінця зрозумілі причини конверсії умовно-патогенних бактерій, а також їх істинна роль в етіології запального процесу [2; 3].

Аналогічну картину спостерігають і фтизіатри. Крім збудників туберкульозу людського та бичачого типів, при легеневої та шкірній патології, лімфаденітах, кон'юнктивітах, запаленнях уrogenітальної системи у хворих виділяються понад 20 різних видів мікобактерій,

серед яких найбільш поширені *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. phlei*, *M. fortuitum*. Повідомлення про відкриття нових видів мікобактерій з'являються практично щорічно, але ідентифікація і встановлення етіологічної ролі мікобактерій у розвитку патологічного процесу пов'язані зі значними труднощами [4; 5]. Наукові дослідження у цьому напрямку мають важливе практичне значення, тому що мікобактеріози нерідко перебігають несприятливо, важко піддаються терапії, характеризуються тривалим бактеріовиділенням, частими рецидивами [5; 6].

Загальною проблемою у клініці та діагностиці мікобактеріозів і захворювань, що викликані умовно-патогенними коринебактеріями, є складність їх видоідентифікації, а також визначення чутливості та резистентності до антибактеріальних препаратів. Бактеріологічні методи досліджень, що широко застосовуються у лабораторіях нашої держави, на жаль, за своєю чутливістю, швидкістю та відтворюваністю не зовсім відповідають вимогам клініки. У зв'язку з цим звертають на себе увагу методи ДНК-діагностики, що ґрунтуються на вивченні та порівнянні досліджуваних геномів об'єктів. Одним з найбільш сучасних, точних, а також доступних, експресивних і надійних методів є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) та її різновиди.

Раніше [7; 8] було доведено можливості специфічної ПЛР у діагностиці дифтерії та туберкульозу. Однак у клініці міко-

бактеріозів і захворювань, спричинених недифтерійними коринебактеріями, ми маємо справу з великою кількістю видів мікроорганізмів. У зв'язку з цим, крім специфічної ПЛР з парою праймерів, звертають на себе увагу методи ПЛР-генотипування, що дозволяють проводити порівняння та ідентифікацію геномів організмів за допомогою так званих універсальних, або випадкових, праймерів. Серед цих методів нами був обраний метод RAPD-аналізу (Random Amplified Polymorphic DNA) із застосуванням одного праймера до довільних сайтів у геномі мікроорганізмів, один або кілька з яких є поліморфними [9]. При цьому продуктом ампліфікації є так званий ПЛР-патерн — низка фрагментів ДНК різної молекулярної маси, що помітні на електрофореграмі у агарозному гелі у вигляді дискретних смуг.

Порядок та яскравість освітлення окремих смуг є критеріями розрізнення патернів. Застосування сучасних комп'ютерних програм дозволяє встановити ступінь спорідненості досліджуваних організмів. На нашу думку, цей метод є досить точним, він не потребує подальшої гібридизації, відносно простий і може бути застосованим у практичній лабораторній діагностиці.

Метою нашої роботи було проведення порівняння та ідентифікації геномів різних видів мікроорганізмів родів *Corynebacterium* і *Mycobacterium* методом ПЛР-генотипування з довільними праймерами.

Матеріали та методи дослідження

Нами було досліджено 42 чисті культури коринебактерій *C. diphtheriae* var. *Gravis* et *Mitis*, *C. pseudotuberculosis*, *C. xerosis*, *C. ulcerans*, що були виділені у хворих на дифтерію, ангіни і бактеріоносіїв, 10 культур мікобактерій людського виду, що були виділені у хворих на різні форми легеневого туберкульозу, а також референтні штами *C. diphtheriae*, *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. intracellulare* (таблиця).

Виділення ДНК із мікроорганізмів проводили шляхом лізису клітин із застосуванням детергента Triton X-100, при цьому фрагмент колонії з агару суспендували у 50 мкл 2%-го водного розчину Triton X-100, інкубували 50 хв при 95 °С в мікротермостаті. Суміш центрифугували при 10 000 хв⁻¹ протягом 15 хв, надосадову рідину у кількості 2,5 мкл застосовували як матрицю у ПЛР.

Для проведення ПЛР використовували 2 довільних праймери № 19 і № 45, що були надані проф. Л. О. Носкіним (відділ радіаційної біофізики Санкт-Петербурзького НДІ ядерної фізики РАН, м. Гатчина, Росія).

Продукти електрофорезу аналізували у 1,5%-му агарозному гелі, що був забарвлений бромистим етидієм. Фіксування результатів досліджень здійснювали за допомогою відеосистеми “Gel Imager” («ДНК-діагностика», Росія). Математичну обробку з подальшим диференціюванням ПДР-патернів

здійснювали із застосуванням програм “Gel Analysis” і “Trees”.

Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі досліджень нами було поставлене завдання визначити можливості застосування RAPD-аналізу та ідентифікувати патогенні мікроорганізми — збудники захворювань легень і дихальних шляхів. За об’єкт досліджень були обрані референтні (верифіковані) штами мікобактерій — збудників туберкульозу людського та бичачого типів, а також атипичних, або нетуберкульозних мікобактерій (*M. avium* і *M. intracellulare*).

Результати RAPD-аналізу ДНК референтних штамів мікобактерій різних видів подано на рис. 1. До недавнього часу можливості обробки результатів ДНК-генотипування були обмежені візуальним порівнянням ПЛР-патернів організмів. Щоправда, очевидно, що праймер № 19 дозволив виявити найбільшу кількість низькомолекулярних фрагментів у патернах нетуберкульозних мікобактерій (доріжки 2 і 3), і, навпаки, у мікобактерій бичачого та людського типів спостерігається ампліфікація більш високомолекулярних фрагментів (доріжки 4 і 5). Помітні відмінності між ПЛР-патернами типових (доріжки 6, 9, 10) і атипичних (доріжки 7, 8) мікобактерій і при застосуванні праймера № 45.

Однак при візуальному аналізі електрофореграм немичуче існують елементи суб’єк-

тивізму, які нині усунені за рахунок використання комп’ютерних програм обробки і аналізу зображень. З метою поглибленого вивчення результатів RAPD-аналізу нами був застосований комплекс програм “Gel Analysis” («ДНК-діагностика», Росія), який дозволяє здійснювати оцифрування зображення, побудову профілограм відносної оптичної щільності окремих ДНК-патернів та їх порівняння. На підставі результатів математичної обробки профілів можливим є об’єктивне порівняння ДНК-патернів та подальша ідентифікація мікроорганізмів. Результати такого аналізу подано на рис. 2.

За результатами дослідження, при застосуванні праймера № 19 виявляється, що для збудників туберкульозу (гістограми 4, 5) характерною є наявність піків оптичної щільності (а) у високомолекулярній та велика група близьких за молекулярною масою фрагментів у низькомолекулярній ділянках (б). Для нетуберкульозних мікобактерій більш характерними є піки у середньомолекулярній (в) та більш розріджені низькомолекулярні фрагменти, особливо на гістограмі 3, що відповідає патерну ДНК *M. avium*. Застосування праймера № 45 дозволяє дуже чітко відокремити атипичні туберкульозні мікобактерії (гістограми 7, 8) від типових (гістограми 9, 10), для яких є характерними два піки у високомолекулярній ділянці (г). У цілому представлення результатів у вигляді гістограм оп-

Таблиця

Культури, досліджені із застосуванням ПЛР-аналізу

| Матеріал, що досліджувався | <i>C. diphtheriae</i> Gravis | <i>C. diphtheriae</i> Mitis | <i>C. pseudodiphtheriticum</i> | <i>C. ulcerans</i> | <i>C. xerosis</i> | <i>M. tuberculosis</i> | <i>M. bovis</i> | <i>M. avium</i> | <i>M. intracellulare</i> | <i>M. kansasii</i> | <i>M. smegmatis</i> |
|---|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------|------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|--------------------|---------------------|
| Культури, що були виділені у хворих, n=52 | 21 | 11 | 5 | 2 | 2 | 10 | — | — | — | — | — |
| Референтні культури, n=10 | 2 | — | — | — | — | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

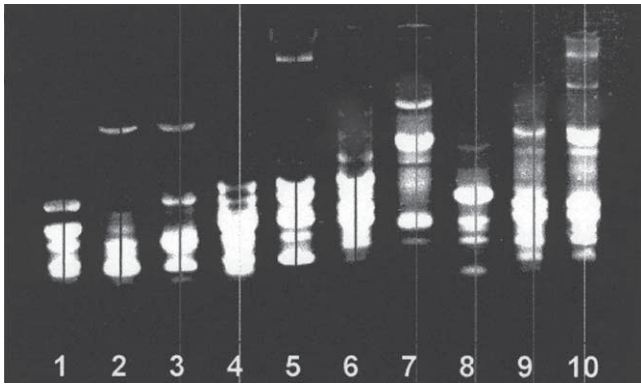


Рис. 1. Електрофореграма продуктів RAPD-ампліфікації ДНК мікобактерій різних видів:

1. *Mycobacterium bovis valee*
 2. *Mycobacterium intracellulare*
 3. *Mycobacterium avium*
 4. *Mycobacterium bovis*
 5. *Mycobacterium tuberculosis*
 6. *Mycobacterium bovis valee*
 7. *Mycobacterium intracellulare*
 8. *Mycobacterium avium*
 9. *Mycobacterium bovis*
 10. *Mycobacterium tuberculosis*
- Доріжки 1–5 — праймер № 19;
доріжки 6–10 — праймер № 45

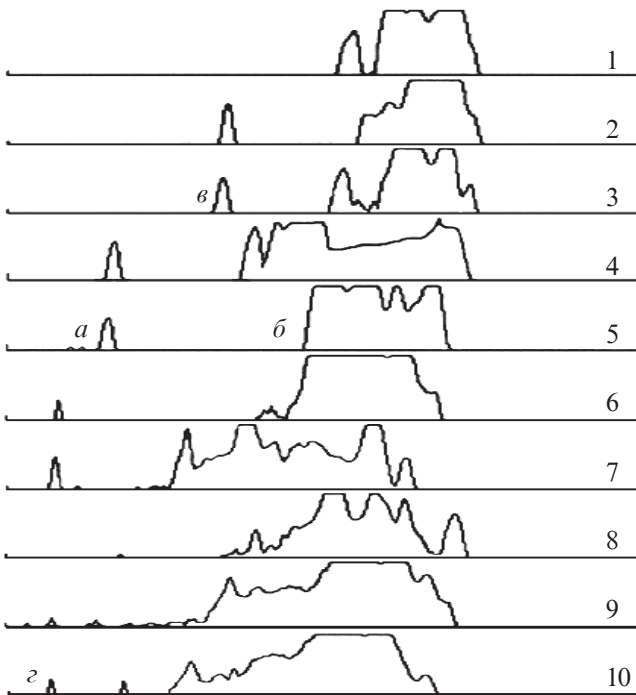


Рис. 2. Гістограми оптичної щільності ДНК-патернів різних видів мікобактерій:

1. *Mycobacterium bovis valee*
 2. *Mycobacterium intracellulare*
 3. *Mycobacterium avium*
 4. *Mycobacterium bovis*
 5. *Mycobacterium tuberculosis*
 6. *Mycobacterium bovis valee*
 7. *Mycobacterium intracellulare*
 8. *Mycobacterium avium*
 9. *Mycobacterium bovis*
 10. *Mycobacterium tuberculosis*
- Доріжки 1–5 — праймер № 19;
доріжки 6–10 — праймер № 45

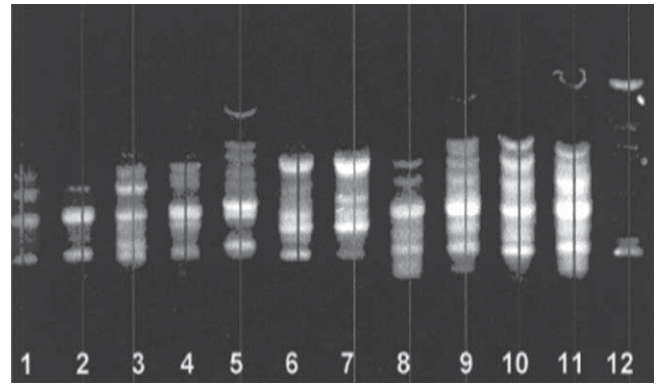


Рис. 3. Електрофореграма продуктів RAPD-ампліфікації ДНК збудників дифтерії та дифтероїдів:

1. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
2. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
3. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
4. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
5. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
6. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
7. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Mitis* tox+
8. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Mitis* tox+
9. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
10. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
11. *Corynebacterium ulcerans*
12. *Corynebacterium ulcerans*

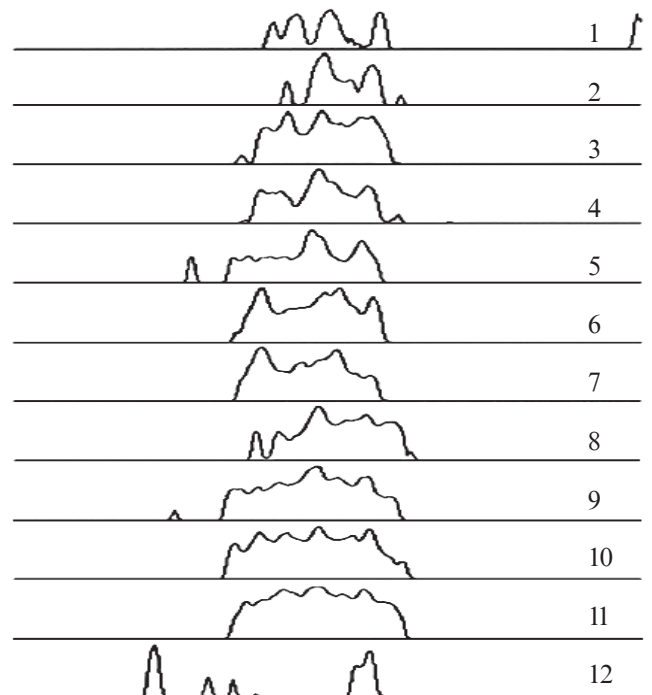


Рис. 4. Гістограми оптичної щільності ДНК-патернів збудників дифтерії та дифтероїдів:

1. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
2. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
3. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
4. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
5. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
6. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
7. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Mitis* tox+
8. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Mitis* tox+
9. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
10. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
11. *Corynebacterium ulcerans*
12. *Corynebacterium ulcerans*

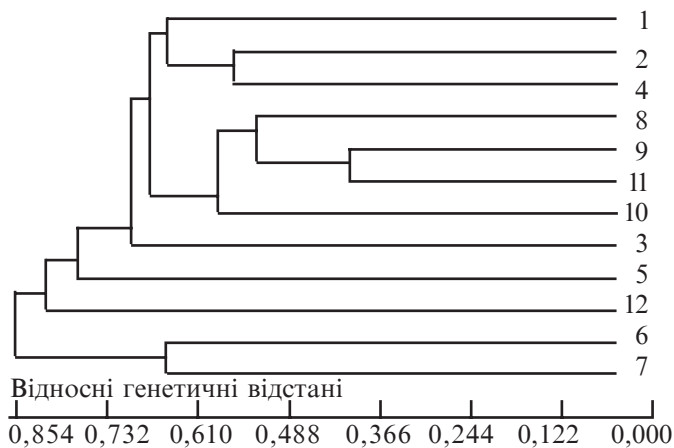


Рис. 5. Кластери та відносні генетичні відстані між штамми і видами коринебактерій за результатами математичної обробки результатів RAPD-аналізу:

1. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
2. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
3. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
4. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
5. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
6. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Gravis* tox+
7. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Mitis* tox+
8. *Corynebacterium diphtheriae* var. *Mitis* tox+
9. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
10. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
11. *Corynebacterium ulcerans*
12. *Corynebacterium ulcerans*

тичної щільності дозволяє точніше оцінити результати RAPD-аналізу ДНК мікобактерій.

На підставі результатів досліджень референтних штамів мікобактерій туберкульозу шляхом ПЛР-генотипування з подальшою комп'ютерною обробкою ми застосували RAPD-аналіз для поглибленої ідентифікації та диференціювання чистих культур коринебактерій дифтерії та умовно-патогенних видів роду *Corynebacterium*, що були виділені у хворих з клінічними проявами дифтерії, ангіни, хронічного тонзиліту та бактеріоносіїв. Приклад електрофореграми продуктів ПЛР-генотипування цих мікроорганізмів подано на рис. 3, а відповідні профілі — на рис. 4.

На перший погляд, у даному випадку відмінності між патернами різних штамів коринебактерій незначні. Наприклад, дуже важко розрізнити патерни 6 і 7, 9 і 11, що відповідають різним видам коринебактерій. Профілі оптичної щільності теж є близькими за структурою. Тому для аналізу результатів генотипування доцільним є застосування програм кластеризації (групування), що базуються на обчислюванні відносних генетичних відстаней між видами та різновидами досліджуваних організмів. Для аналізу результатів RAPD-аналізу коринебактерій нами було застосовано програму "Trees" [9; 10]. Результати дослідження подано на рис. 5.

Перш за все, звертають на себе увагу два достатньо добре відокремлені кластери, що складаються зі зразків №№ 1, 2, 4 і №№ 8–11. Було виявлено, що перший із них цілковито складається з представників варіанта *Corynebacterium diphtheriae* *Gravis* tox+, а другий — головним чином із дифтероїдів (№№ 9, 10 — *C. hoffmannii* і № 11 — *C. ulcerans*). Крім того, в ньому присутній також представник *C. diphtheriae* *Mitis* tox+ (№ 8).

Впритул до цих кластерів знаходяться ще два представники *C. diphtheriae* *Gravis* tox+ (№№ 3, 5). На достатньо великій генетичній відстані від усіх перелічених видів розташовані інші представники коринебактерій дифтерії (№№ 6, 7).

Таким чином, методи обчислювання генетичних відстаней і кластеризації дозволили достатньо чітко віддиференціювати, з одного боку, збудників дифтерії від не дифтерійних коринебактерій, з іншого, — види коринебактерій між собою. Очевидне також і те, що результати генетичного аналізу у деяких випадках (№№ 6, 7, 8) не збігаються з даними бактеріологічної ідентифікації. Це відображає, на нашу думку, як достатню близькість видів і варіантів коринебактерій між собою, так і недосконалість бактеріологічних методів ідентифікації та необхідність застосування з цією метою молекулярно-генетичних методів.

Висновки

Вищенаведені результати дозволяють зробити висновок про те, що RAPD-аналіз (ПЛР з поодинокими довільними праймерами) дає змогу отримати видо- і варіантоспецифічні ПЛР-патерни, які придатні до подальшого аналізу та ідентифікації збудників хвороб. Одним із шляхів такого аналізу може бути кластеризація, яка ґрунтується на обчислюванні відносних генетичних відстаней. Методи ПЛР-генотипування разом зі специфічною ПЛР та комплексом бактеріологічних та імунологічних методів можуть бути застосовані не тільки для ідентифікації збудників, а й для досліджень клінічно значущих ознак міко- та коринебактерій, наприклад, їхньої чутливості до антибактеріальних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Чуканов В. И., Кузьмина Н. В. Состояние иммунитета у больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза // Пробл. туберкулеза. — 1996. — № 1. — С. 17–19.
2. Савчук А. І., Михайлова А. М., Ніколаєвський В. В. Дифтероїдні ураження ротоглотки // Інфекц. хвороби. — 2001. — № 3. — С. 39–42.
3. *Cutaneous* infections due to non-tuberculous mycobacteria: histopathological review of 28 cases / R. Bartralot, R. M. Pujoi, V. Garcia-Patos et al. // *J. Cutan. Pathol.* — 2000. — Vol. 27, N 3. — P. 124–129
4. *Идентификация* нетуберкулезных микобактерий с помощью молекулярно-биологических методов / В. Н. Степанишина, О. Ю. Манзенюк, И. Г. Шемякин и др. // Журн. микро-

биол., епидемиол. и иммунобиологии. — 2000. — № 6. — С. 61-64.

5. *Dual infection with atypical mycobacteria and Mycobacterium tuberculosis causing cervical lymphadenopathy in a child* / S. Ganesan, A. Thirowalll, C. Brewis et al. // *J. Laryngol. Otol.* — 2000. — Vol. 114, N 8. — P. 649-651.

6. *Sakatani M. Nontuberculous mycobacteriosis; the present status of epidemiology and clinical studies* // *Kekkaku.* — 1999. — Vol. 74, N 4. — P. 377-384.

7. *Бажора Ю. І., Кресюн В. Й., Ніколаєвський В. В.* Полімеразна ланцюгова реакція в експрес-діагностиці токсигенних властивостей збудника дифтерії // *Одес. мед. журнал.* — 1998. — № 3. — С. 34-37.

8. *Express identification of Mycobacterium tuberculosis in different biological samples* / V. Nickolaevsky, A. Asmolov, Yu. Bazhora et al. // *Abstr. 22 European Mycobacteriology Congress.* — Berlin, Germany, 1-4 July 2001. — Berlin, 2001. — P. 52-53.

9. *Применение ПЦР-анализа в генетико-селекционных исследованиях* (Науч.-метод. рук-во) / Под. ред. Ю. М. Сиволапа. — К.: Аграрна наука, 1998. — С. 31-32.

10. *Календарь Р. Н.* Компьютерная программа для построения эволюционных деревьев на основе электрофореграмм ДНК и белков // Тез. докл. конф. «Молекулярно-генетические маркеры и селекция растений». — К., 1994. — С. 25-26.

УДК 616.9-002-073/.076:615.03

Ю. І. Бажора, В. В. Ніколаєвський, М. М. Чеснокова
НОВІ ПІДХОДИ ДО ПИТАНЬ ІДЕНТИФІКАЦІЇ
УМОВНО-ПАТОГЕННИХ КОРИНЕБАКТЕРІЙ ТА
МІКОБАКТЕРІЙ

На матеріалі референтних і виділених від хворих чистих культур різних видів патогенних та умовно-патогенних мікобактерій і коринебактерій проведені дослідження з метою молекулярно-генетичної видоідентифікації мікроорганізмів. Обґрунтовано застосування з цією метою ПЛР-аналізу з випадковими, або універсальними, праймерами (RAPD-аналізу). Показані переваги молекулярно-генетичних методів видоідентифікації умовно-патогенних мікобактерій та коринебактерій з подальшим застосуванням комп'ютерних програм для обґрунтування даних ПЛР-генотипування, кластеризації даних та виявлення таксономічних зв'язків мікроорганізмів.

Ключові слова: умовно-патогенні мікроорганізми, видоідентифікація, ПЛР-аналіз, випадкові праймери.

UDC 616.9-002-073/.076:615.03

Yu. I. Bazhora, V. V. Nickolaevsky, M. M. Chesnokova
MODERN APPROACHES TO THE PROBLEMS OF
IDENTIFICATION OF ATYPICAL CORYNEBACTERIA
AND MYCOBACTERIA

With the purpose of microorganisms' molecular genetic species identification, the researches on the material of cultures of pathogenic and conditionally pathogenic species of Mycobacteria and Corynebacteria (reference and pure cultures from sick persons) were carried out. The application of RAPD-PCR analysis has been grounded. Advantages of molecular-genetic methods' application with the following computer mathematical calculation for PCR pattern comparison and data clusterizing in identification of species of Mycobacteria and Corynebacteria are discussed.

Key words: atypical microorganisms, species identification, PCR-analysis, random primers.

УДК 613.12:550.382.7:546.296

Л. Г. Засипка, канд. мед. наук, В. О. Колоденко, д-р мед. наук, проф.

ДО ПИТАНЬ ВПЛИВУ РАДОНУ НА СТАН ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ, ЩО ПРОЖИВАЄ В УМОВАХ ФОРМУВАННЯ БІОГЕОХІМІЧНИХ АНОМАЛІЙ

Одеський державний медичний університет

До характерних екологічних особливостей Одеської області, що впливають на стан здоров'я населення, слід зарахувати наявність гідрогеохімічних природно-антропогенних аномалій з підвищеним рівнем радону та деяких хімічних сполук в об'єктах навколишнього середовища.

Щодо дії на організм людини природного радону сьогодні ще немає єдиної думки. Одні науковці стверджують, що дія радону, спираючись на дані про його нестабільність, мало ймовірна. Дослідження інших підтверджують можливість біоло-

гічного ефекту радону, особливо продуктів його розпаду. Прибічники третьої думки вважають, що радон у незначних концентраціях може впливати позитивно. Саме цей феномен використовується в лікувальній практиці [1; 3; 5].

Якщо розглядати характер біологічного ефекту радону через можливість комбінованого впливу на організм у сукупності з хімічними, біологічними чинниками, особливо за умов дії екстремальних природних чи соціально-екологічних факторів, то проблема визначення ризику для населення цього

фактора ще більш ускладнюється.

Саме з цих причин різні фахівці розглядають інформацію про взаємодію радону з організмом людини через призму корпоративних інтересів. Так, лікарі з медичної реабілітації та санаторно-курортного лікування палко підтримують ідею позитивної дії на організм радону при багатьох захворюваннях [3, 4]. Фахівці більш технічного спрямування зацікавленість у радоновій проблемі розглядають через призму впровадження високозатратних в фінансово-економічному сенсі

будівельно-технологічних заходів при забудові населених пунктів. З причин гідрогеохімічних особливостей окремих регіонів відносно природного радону деякі фахівці ставлять під сумнів рекреаційні та бальнеологічні можливості окремих приморських районів [11].

Чим менше науково обгрунтованої інформації, тим ширше коло бажаючих використати цю ситуацію з корисливою метою. Саме з такою ситуацією ми маємо справу при розгляді проблеми дії на організм природного радону [1; 6; 7; 9].

Як розібратися в палітрі різноманітних думок, суперечливих матеріалів дослідження та необгрунтованих висновків? З досвіду вивчення антропоecологічних систем відповідь слід шукати в організаційних протиріччях. Тільки комплекс епідеміологічних досліджень у сукупності з експериментальними дослідженнями дозволяє встановити характер біологічної дії факторів навколишнього середовища на здоров'я населення [2; 8; 10].

Зважаючи на широкий спектр думок з приводу медико-соціальних аспектів проблеми радону та наявність на території Одеської області регіонів з достатньо високим рівнем природного радону-222, протягом 5 останніх років кафедра гігієни та профілактичної медицини Одеського державного медичного університету в співдружності з санітарно-епідеміологічною службою Одеської області проводять дослідження з вивчення ризику для здоров'я населення природного радону з урахуванням реальних екологічних і санітарно-гігієнічних умов проживання.

Програмою рандомізованих досліджень передбачалося вивчення стану здоров'я різних груп населення, умов проживання яких відрізнялися рівнем природного радону. В модельних умовах на лабораторних тваринах (щури лінії Вістар) зроблено спробу оцінити харак-

тер біологічного ефекту та можливі патогенетичні механізми комбінованої дії на організм факторів хімічної (нітрати, фториди та ін.) та фізичної (радон-222) природи.

З матеріалами попередніх результатів цих досліджень хотілося б ознайомити наших читачів.

В якості досліджуваних об'єктів прийняті два населених пункти одного з північних районів області. Дослідний (1) суттєво відрізнявся від контрольного (2) показниками стану здоров'я населення. За попередніми даними санепідслужби Одеської області, ці райони відрізнялися і за санітарно-гігієнічними умовами проживання населення.

Вивчення стану здоров'я проводили за матеріалами офіційних звітів лікувально-профілактичних закладів (захворюваність і розповсюдженість серед населення окремих патологічних станів) та результатами клінічних досліджень. За допомогою анамнестичних даних оцінювали стан репродуктивного здоров'я та психосоціальний статус в сім'ях. При оцінці стану здоров'я використовували також показники біологічного віку, рівня фізичного розвитку дітей та імунний статус.

Санітарно-гігієнічні умови проживання оцінювали за матеріалами, що характеризують якість води, рівень забруднення ґрунту агрохімікатами та його мікроелементарний склад. При оцінці ризику для здоров'я окремих ксенобіотиків враховували особливості харчування та умови праці.

Вимірювання радону проводили приладами «Альфа-гвард», «Альфа-рад» та TRACK 2010Z за методиками, затвердженими МОЗ України.

За матеріалами реальних навантажень на організм факторів навколишнього середовища природного та антропогенного походження провели моделювання характеру їх взаємодії на організм у лабораторних

умовах. Дозові навантаження радону коливалися в межах 2,0–20,0 кБк, фторидів — 1,0–10,0 мг і нітратів — 5,0–50,0 мг.

Біологічний ефект оцінювали за матеріалами морфологічних, гематологічних, імунологічних, біохімічних і гормональних досліджень органів та систем лабораторних тварин. Ембріотоксична дія факторів навколишнього середовища вивчалася за станом репродуктивних органів самців і самок, перебігом вагітності та кількістю приплоду.

Як показали дослідження, середній рівень радону в повітрі приміщень житлових будинків у дослідному районі становив 58,78 Бк/м³, тимчасом як у контрольному не перевищував 38,25 Бк/м³. Різниця вмісту радону в повітрі класних кімнат середніх шкіл була більшою (439,25 Бк/м³ у першому населеному пункті та 30 Бк/м³ — у другому). Вірогідно ($P < 0,05$) відрізнялися ці показники і в повітрі кімнат порівнюваних дитячих дошкільних закладів — 80 і 20 Бк/м³ (рис. 1)

При цьому рівень гамма-фону в обох селах не перевищував гігієнічних нормативів й становив $(0,11 \pm 0,01)$ і $(0,10 \pm 0,01)$ мкГр/год. Вміст радіонуклідів у ґрунтах порівнюваних районів дещо відрізнявся: рівень радіонуклідів (окрім стронцію) в ґрунті досліджуваного району (1) вірогідно ($P < 0,05$) перевищував такий, що був встановлений на території контрольного району (рис. 2).

Наявність можливості накопичення транслокаційним шляхом у продовольчій сировині сільськогосподарських продуктів радіонуклідів з ґрунтів стало приводом для проведення гігієнічної оцінки найбільш розповсюджених у харчовому раціоні цих районів продуктів харчування. Аналіз одержаних матеріалів показав, що рівень вмісту радіонуклідів у картоплі досліджуваного району був дещо вищим, ніж у контрольному (рис. 3). Загалом рівень забруднення

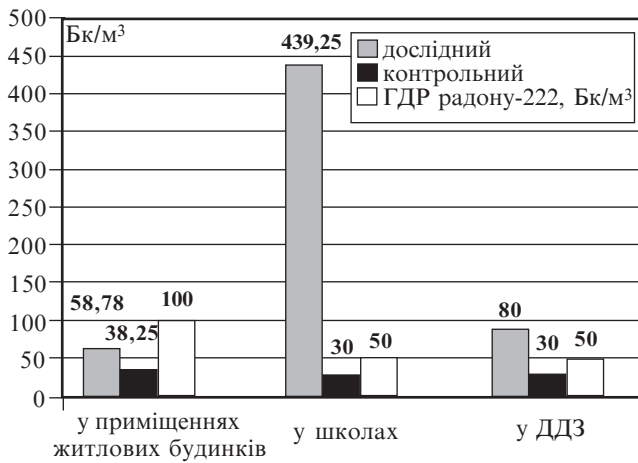


Рис. 1. Рівень радону в повітрі приміщень постійного перебування населення

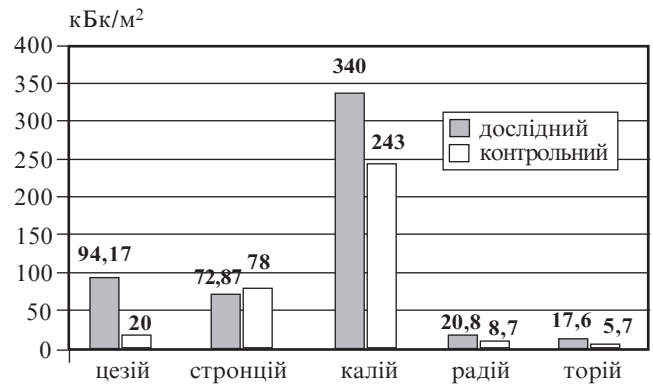


Рис. 2. Вміст радіонуклідів у ґрунтах досліджуваних районів

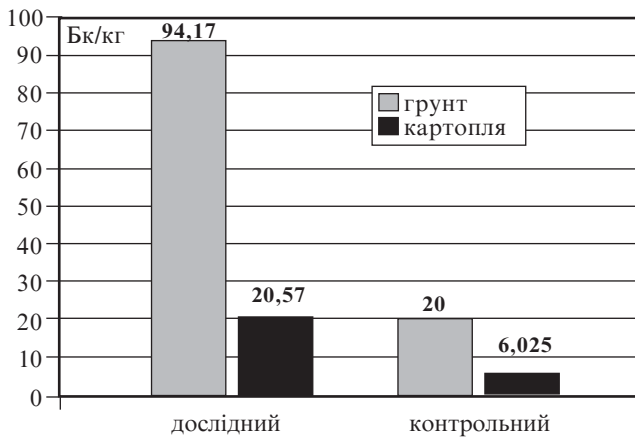


Рис. 3. Залежність вмісту радіоцезію в картоплі від його вмісту в ґрунті

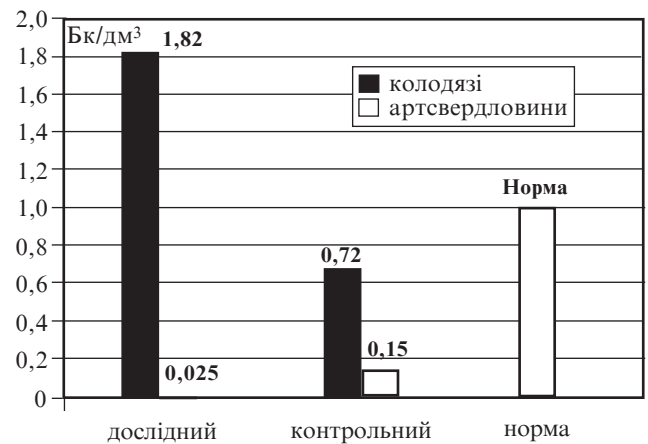


Рис. 4. Показники сумарної бета-активності різних джерел питної води

радіонуклідами не перевищував допустимі граничні норми.

Крім повітря та продуктів харчування, джерелом надходження радіонуклідів в організм людини, включаючи і радон, є питна вода. Матеріали досліджень підтверджують різний вміст радону у водах порівнюваних населених пунктів. При цьому більш високий рівень забруднення питної води відмічається у джерелах поверхневих водоносних горизонтів (колодязі) (рис. 4).

Комплексна оцінка радіаційних факторів у досліджуваних районах показала, що контрольний район суттєво відрізнявся від дослідного практично за всіма складовими радіаційного впливу (табл. 1)

При цьому в структурі досліджуваних факторів провідне місце посідає радон у повітрі

приміщень, тому в плануванні подальших досліджень основна увага була приділена саме патогенетичним механізмам дії радону на організм людини. До них перш за все належать онко- та мутагенний вплив, стан репродуктивної функції та реактивності організму.

Захворюваність на новоутворення та розлади психіки значно вищі в групі населення дослідного району, ніж у контрольному (табл. 2). Протягом п'яти останніх років ця патологія з високим рівнем стабільності значно перевищує середні групові показники (за новоутвореннями — в 2,7–49 разів, а за розладами психіки — в 12,6–14 разів) і знаходиться в прямій залежності від рівня радіаційного впливу.

Про вплив екзогенних факторів на стан здоров'я населен-

ня свідчать і матеріали про більш прискорені темпи старіння населення дослідного району (рис. 5). Якщо в контрольному районі кількість людей з прискореними темпами старіння не перевищувала 40 %, то в дослідному їх кількість дорівнювала 80 %.

Аналогічна залежність відмічається в показниках репродуктивного здоров'я. Як видно з матеріалів дослідження, значна частина жінок і чоловіків мають порушення репродуктивних функцій (табл. 3). Це перш за все порушення менструального циклу та первинна безплідність у жінок, а також порушення ерекції та простати у чоловіків. Більш високі показники запальних процесів серед населення дослідного району свідчать і про порушення імунної системи. Підтвер-

дженням цього висновку є матеріали мікробіологічних досліджень кишкового тракту та бактерицидності шкіри у дітей. Встановлено, що і перший, і другий показник був значно гіршим у дітей дослідного району (табл. 4). Так, загальна кількість мікроорганізмів на поверхні шкіри у дітей, що проживають у районах з підвищеним рівнем природного радону, практично за всіма показниками була вища, ніж у контрольній групі. Особливо це стосується показника кількості дітей із забрудненням штамми гемолітичного стафілококу глибинних ділянок шкіри (60 % порівняно з 28 % у контрольній групі).

Про зниження імунного статусу у дітей дослідного району свідчать і матеріали з оцінки біоценозу мікрофлори кишечника. У 60 % дітей дослідної групи виділили умовно-патогенну мікрофлору проти 20 % у контрольній групі. Деяко підвищений рівень БГКП і зменшення кількості біфідум бактерій свідчать про зміни мікробіологічного пейзажу кишечника у дітей дослідної групи під впливом комплексу екзогенних факторів.

Аналогічна закономірність у порушенні фізичного розвитку дітей нами виявлена і в місті Одесі.

Негативний вплив радону оцінювали за допомогою показників, що характеризують стан здоров'я дітей (рівень фізичного розвитку, гармонійності розвитку і частоти захворювань органів дихання).

Усього обстежено 790 дітей, із них 562 перебували в дитячих дошкільних закладах (ДДЗ) з перевищенням рівня радону в повітрі, а 228 дітей, що склали контрольну групу, знаходилися в умовах, які відповідали гігієнічним нормативам (табл. 5).

Аналіз отриманих результатів показав, що стан здоров'я дітей, які відвідували ДДУ з підвищеним рівнем радону, значно відрізнявся від дітей

Таблиця 1
Порівняльна оцінка якісних показників радіаційних факторів досліджуваних районів

| Населені пункти | Об'єкти навколишнього середовища | | | |
|------------------------------|----------------------------------|------------------|--------|-------------------------|
| | Питна вода | Харчові продукти | Ґрунти | Радон повітря приміщень |
| Насел. пункт № 1 (дослідний) | ++ | ++ | ++ | +++ |
| Насел. пункт № 2 (контроль) | + | + | + | + |

Таблиця 2
Захворюваність на новоутворення та розлади психіки (на 100 тис. населення)

| Показники | | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 |
|-----------------------------|---------|------|------|------|------|------|
| Новоутворення | Район 1 | 116* | 117* | 93* | 88* | 113* |
| | Район 2 | 32 | 34 | 34 | 23 | 23 |
| Розлади психіки і поведінки | Район 1 | 140* | 142* | 137* | 139* | 136* |
| | Район 2 | 10 | 11 | 10 | 11 | 13 |

Примітка. * — різниця статистично вірогідна при $P < 0,05$.

Таблиця 3
Репродуктивне здоров'я населення в досліджуваних районах

| Показники репродуктивного здоров'я | Район дослідження | |
|------------------------------------|-------------------|-------------|
| | Дослідний | Контрольний |
| Жінки: | | |
| порушення менструального циклу, % | 23,0* | 17,0 |
| первинна неплідність, % | 13,4* | 2,8 |
| гострий запальний процес, % | 10,2* | 7,0 |
| Чоловіки: | | |
| уретрити, % | 13,1* | 6,8 |
| простатити, % | 20,7* | 4,1 |
| порушення ерекції, % | 6,4* | 0 |

Примітка. * — вірогідно відрізняються від показників контрольної групи.

контрольної групи. У дослідній групі ДДЗ відзначається перевищення середньогрупових показників довжини тіла дітей (на 3–4 %). При цьому відзначається пряма залежність між періо-

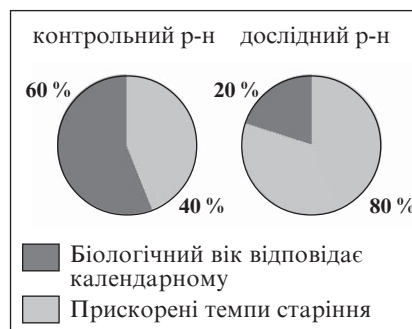


Рис. 5. Рівень біологічного старіння населення в досліджуваних районах

дом перебування дітей у ДДЗ і темпами збільшення росту. Чітка залежність доза — ефект при вивченні даного явища свідчить про патогенетичну схожість виявлених порушень. Особливо суттєві зміни виявлено при оцінці гармонійності фізичного розвитку дітей. У дослідній групі значно зросла кількість дітей із дисгармонійним фізичним розвитком (38,5 %). У контрольній групі цей показник не перевищував 30,3 %.

Можливість негативного впливу радону на реактивність організму підтверджено нами на матеріалах оцінки захворюваності дітей.

Таблиця 4

Бактерицидність поверхневих і глибинних ділянок шкіри у дітей досліджуваних районів

| Живильне середовище | Дослідний | | Контрольний | |
|--|--------------|---------------|--------------|-------------|
| | Поверхневі | Глибинні | Поверхневі | Глибинні |
| Кров'яний агар: | | | | |
| – ОМЧ | 39,2* | 45,5 | 26,0 | 41,0 |
| – гемолітич. стафілокок, у т. ч. позитивних, % | 1,2 56,0* | 3,2 80,0 | 1,6 72,0 | 4,8 80,0 |
| Коростильова: | | | | |
| – ОМЧ | 12,3* | 15,7 | 7,6 | 12,9 |
| – гемолітич. стафілокок, у т. ч. позитивних, % | 0,72 56 | 1,80* 60,0 | 2,64 44,0 | 2,8 28,0 |

Примітка. У табл. 4–6: * — різниця між дослідними групами статистично вірогідна, $P < 0,05$.

Таблиця 5

Рівень фізичного розвитку дітей досліджуваних районів

| Показники | Район дослідження | |
|---|-------------------|-------------|
| | Дослідний | Контрольний |
| Кількість дітей, що відстають від вікового стандарту, % | 16,2 | 12,2 |
| Кількість дітей з затримкою статевого розвитку, % | 21,5* | 11,5 |
| Кількість дітей з проявом сколіозу, % | 12,2* | 4,7 |
| Кількість дітей з дисгармонійним розвитком, % | 56,7 | 47,3 |

Таблиця 6

Дія радону на репродуктивну функцію щурів

| Показники | Умови експерименту | | | |
|--|--------------------------------|----------------------------------|--------------------|---|
| | 192 Вк +NO ⁻ +F (1) | 1,92 кВк +NO ⁻ +F (2) | Інтактна група (3) | Rn1,92 кВк+ +NO ⁻ +F +радіопротекторна добавка (4) |
| Кількість вагітних у групі, % | 40 | 20 | 80* | 80* |
| Кількість місць імплантації на 1 вагітність | 2,0 | 1,4 | 5,0* | 7,2* |
| Кількість плодів на 1 вагітну самку | | | 4,2* | 7,2* |
| Кількість життєздатних плодів на 1 вагітну самку | 1,6 | 1,2 | 4,0* | 7,2* |

зок цих порушень з дією фізичних (радон-222) та хімічних (фториди та нітрати) факторів, які характеризують особливість досліджуваної антропогеохімічної аномалії, нами підтверджена в серії експериментальних досліджень на лабораторних тваринах. Як видно з попе-

редніх матеріалів дослідження, встановлена пряма залежність між рівнем радонового випромінювання та репродуктивною функцією у щурів (табл. 6) Практично всі показники, що характеризують репродуктивну функцію у тварин, вірогідно відрізняються від контролю.

Якщо в дослідній групі кількість випадків захворювань на одну дитину в рік становила 2,53, то в контрольній цей показник не перевищував 1,98.

При вивченні структури захворюваності встановлено, що серед нозологічних форм переважають захворювання органів дихання. Серед дітей, що відвідують ДДЗ з високим рівнем радону, переважають простудні захворювання — 77,75 % порівняно з контрольною групою — 31,71 % (рис. 6).

Таким чином, дослідження, метою яких була оцінка санітарно-гігієнічних умов проживання в умовах високих рівнів природного радону-222 та деяких факторів хімічної природи, пов'язаних з формуванням геохімічних аномалій, показали, що в географічних умовах Одеського регіону наявні геохімічні провінції з ризиком впливу на стан здоров'я населення факторів фізичної та хімічної природи. У населення, що проживає в таких районах, виявлено суттєві порушення стану здоров'я, які збігаються з патогенетичними механізмами дії радіаційного фактора за умов комплексного впливу на організм. До характерних порушень слід зарахувати відставання фізичного розвитку дітей з більш вираженим процесом дисгармонійного розвитку з посиленням ендоморфного компонента.

Характерними, на наш погляд, є порушення, що проявляються зниженням реактивності організму та підвищенням темпів процесу старіння.

На фоні загальносоматичних порушень виявлено і деякі специфічні зміни. Перш за все це стосується репродуктивного здоров'я жінок і чоловіків. Саме через можливість впливу на репродуктивну функцію досліджуваних факторів особливої актуальності набувають проблеми репродуктивного здоров'я в цих регіонах. Гіпотеза про патогенетичний зв'я-

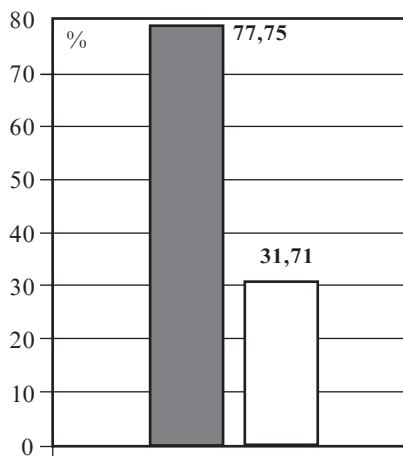


Рис. 6. Захворюваність дітей на простудні хвороби залежно від рівня радону в повітрі приміщень дитячих дошкільних закладів

Одержані матеріали дають підстави розглядати ці порушення через призму ембріотоксичного та тератогенного ефектів.

У процесі постановки експерименту нами здійснено спробу розробити ефективні способи блокування можливості реалізації негативних біологічних ефектів в умовах природних антропогеохімічних аномалій, особливо тих, що спричиняють ембріотоксичний та тератогенний ефект.

Як видно з матеріалів експерименту, запропонована нами радіопротекторна добавка практично елімінує негативну дію радону на рівні репродуктивної функції. Подальші дослідження в цьому напрямку дозволять розкрити механізми радіопротекторної дії запропонованих харчових добавок.

При вивченні механізмів виникнення та розвитку біологічних ефектів при комбінованому впливі фізичних і хімічних факторів в умовах природних геохімічних аномалій ми зіткнулися з проблемою значних розбіжностей в оцінці біологічної дії радону-222, особливо якщо це стосується дії малих доз іонізуючих випромінювань на організм людини і загальних принципів їх нормування. У зв'язку з недостатньою вивченістю біологічної дії радону є великі роз-

ходження в гігієнічному нормуванні радону в різних країнах. Так, міжнародні стандарти пропонують у якості ГДК 1000 Бк/м³, канадські — 800 Бк/м³. У Росії, відповідно до НРБ-96, встановлені ГДК радону для заселених будинків 200 Бк/м³, а для щойно збудованих — 100 Бк/м³; в Україні — відповідно 100 і 50 Бк/м³.

НЦДР ООН, як і інші організації, що займаються дослідженнями в цій галузі, у своїх оцінках спираються на два основних припущення, які поки що цілком узгоджуються з усіма наявними даними. Згідно з першим припущенням, не існує ніякої граничної дози, за якою відсутній ризик захворюваності на рак. Будь-яка як завгодно мала доза збільшує вірогідність захворювання на рак для людини, що отримала дозу опромінення, і всяка додаткова доза опромінення ще більше підвищує цю вірогідність. Друге припущення полягає в тому, що вірогідність, або ризик, захворювання зростає прямо пропорційно дозі опромінення: при подвоєнні дози ризик подвоюється, при потроєнні — потроюється і т. ін.

Таким чином, уже одержані дані свідчать, що нормування будь-якого фактора навколишнього середовища, включаючи радон, слід проводити з урахуванням взаємодії інших компонентів середовища та соціально-побутових умов.

Проблема гігієнічного нормування чи комплексної оцінки ризику для населення радіаційного фактора (радону) значно ускладнюється в умовах комбінованої дії фізичних і хімічних факторів, особливо якщо це стосується природних геохімічних аномалій.

У таких випадках необхідно сконцентрувати зусилля науковців на розробці заходів щодо зменшення негативного впливу екзогенних факторів. Можливість ефективного використання речовин, що мають радіо- та токсикопротекторну дію, під-

тверджено нами в матеріалах експериментальних досліджень.

На наш погляд, одержані матеріали доводять необхідність впровадження санітарно-гігієнічного моніторингу на територіях з характерною для геохімічних аномалій екологічною ситуацією. В якості біомаркерів можуть бути прийняті показники фізичного розвитку, темпів біологічного старіння та репродуктивного здоров'я.

Моніторинг факторів навколишнього середовища поряд з оцінкою окремих чинників повинен передбачати і комплексну оцінку факторів ризику, включаючи і соціальні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Василенко И. Я. Малые дозы ионизирующей радиации // Мед. радиобиология. — 1991. — № 1. — С. 48-51.
2. Методологические и методические проблемы экогигиены на современном этапе ее развития / Е. И. Гончарук, М. П. Захарченко, Н. Ф. Кошелев, Г. И. Сидоренко // Современные проблемы экогигиены. — К., 1993. — С. 5-51.
3. Гусаров И. И., Дубовский А. В. Радонотерапия и радиационный гормезис // Мед. радиология и радиац. безопасность. — 1999. — № 2. — С. 18-25.
4. Кузин А. М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. — М.: Наука, 1995. — С. 12-17, 43-68.
5. Разумов А. Н. и др. Радиационный гормезис, радонотерапия и радонопрофилактика заболеваемости // Вопр. курортологии. — 2001. — № 5. — С. 47-50.
6. Самосюк И. З., Федоров С. Н., Думин П. В. Радонотерапия: проблемы и перспективы // Укр. мед. часопис. — 2000. — № 2. — С. 119-123.
7. Яворски З. Гормезис: благоприятные эффекты излучения // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 1997. — № 2. — С. 115-119.
8. Field R. W. A review of residential radon-case control epidemiologic studies performed in the United States // Review of Environmental Health. — 2001. — Vol. 16 (3). — P. 151-167.
9. Health Risks of Radon and Other Internally Deposited Alpha-Emitters: BEIR IV. — N.Y., 1988. — 624 p.
10. Health Effects of Exposure to Radon: Time for Reassessment? — Stamford, 1994. — 114 p.
11. Radon 220 emanation from Australian coastal mineral sands / R. Akber, N. Giannakis, S. Whittlestone, V. Zohorowski. — AINSE Annual Report, 1997.

ДО ПИТАНЬ ВПЛИВУ РАДОНУ НА СТАН ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ, ЩО ПРОЖИВАЄ В УМОВАХ ФОРМУВАННЯ БІОГЕОХІМІЧНИХ АНОМАЛІЙ

Наведено дані про вплив забруднення повітря закритих приміщень на стан здоров'я населення. Патогенетична модель апробована в умовах лабораторного експерименту. Автори пропонують нову схему санітарно-гігієнічного моніторингу.

Ключові слова: здоров'я населення, забруднення повітря, санітарно-гігієнічний моніторинг.

ABOUT RADON IMPACT ON COMMUNITY HEALTH LIVING IN THE CONDITIONS OF THE FORMATION OF BIOGEOCHEMICAL ANOMALIES

The article contains data about impact of indoor radon pollution on community health. The pathogenetical model was approved in laboratory studies. The authors propose a new scheme of sanitary-hygienic monitoring.

Key words: the health of people, air pollution, the sanitary and hygienic monitoring.

УДК 616-097:616.831

Б. А. Насибуллин, *д-р мед. наук*

ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Одесский государственный медицинский университет

Все вопросы, связанные с ВИЧ-инфекцией, имеют чрезвычайно высокую значимость для теоретической и практической медицины, что обусловлено непрерывным ростом заболеваемости данной нозологией, безрезультатностью ее лечения и 100%-й смертностью больных.

Одной из сложнейших проблем, решение которой необходимо для изучения патогенеза ВИЧ-инфекции, является проблема возникновения, развития и исхода структурных изменений в органах и системах человеческого организма в динамике ВИЧ-инфекционного процесса. Начиная с середины 80-х г. прошлого столетия, появилось значительное количество работ, посвященных данной проблеме. Прежде всего, следует отметить исследования, в которых показана динамика структурных поражений иммунокомпетентных органов — лимфатических узлов, тимуса, селезенки — в процессе развития ВИЧ-инфекции [2; 3; 9; 10; 13].

Нами установлено, что первоначальные гиперпластические процессы в герминативных центрах фолликулов и популяциях плазматических и ретикулоэпителиоцитов, лимфоузлов, селезенки сменяются атрофическими и некротическими процес-

сами и выпадением соответствующих структур.

В работе [1] показано, что изменения соединительной ткани при ВИЧ-инфекции наблюдаются во всех внутренних органах и сводятся к изменению физико-химических свойств коллагена и последующему фибриноидному некрозу.

Под воздействием ВИЧ происходят изменения в органах желудочно-кишечного тракта в виде диффузной жировой дистрофии печени, гипертрофии крипт тонкого кишечника и атрофии ворсинок, дисплазии кишечных желез и инфильтрации стенки кишечника плазматическими и эозинофилами [2; 6; 7].

Непосредственно ВИЧ-обусловленные изменения имеют место и в коже пострадавших. Они проявляются пролиферацией сосудов поверхностной сосудистой сети кожи и формированием дольчатых капиллярных гемангиом, содержащих крупные полигональные эндотелиальные клетки [8]. Действие ВИЧ затрагивает и репродуктивную сферу, что выражается в периваскулите, лимфоидной инфильтрации, фиброзе интерстициальной ткани и стенок извитых канальцев, угнетением сперматогенеза [11].

Особо следует отметить работы, посвященные структур-

ным повреждениям ЦНС при ВИЧ-инфекции, что обусловлено, на наш взгляд, важностью данной системы для жизнедеятельности организма и множеством нерешенных вопросов патогенеза поражения ЦНС при данной патологии. Согласно данным литературы, изменения, связанные непосредственно с действием ВИЧ, проявляются атрофией коры, формированием очагов демиелинизации белого вещества, формированием гиалиновых симпластов, фибриноидным некрозом сосудов, появлением реактивных астроцитов [4; 5; 8; 12].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что все органы и системы человеческого организма претерпевают структурные изменения под воздействием ВИЧ. Однако динамика этих изменений прослежена только в отношении иммунокомпетентных органов. Что касается ЦНС, то изменения, указанные выше, относятся, согласно данным литературы, к собственно ВИЧ-обусловленным. Другие возможные изменения в ЦНС и, в частности, в головном мозге, авторы не связывают с длительностью ВИЧ-инфекции и не оговаривают возможности различий в изменениях головного мозга у разных больных

при ВИЧ-инфекционном процессе.

В связи с необходимостью решения последних вопросов было проведено настоящее исследование. Основой данной работы послужило изучение головного мозга, полученного на вскрытиях 54 больных, умерших в Одесской областной клинической больнице и в Одесском центре профилактики и борьбы со СПИДом, у которых в 45 случаях серологически верифицирован ВИЧ. Подавляющее большинство умерших составляли лица моложе 45 лет (94,4%). Мужчин было больше, чем женщин (77,8%). В истории болезни 51 больного отмечено систематическое употребление наркотиков продолжительностью от 2,5 до 20 лет. В 9 случаях у наркоманов при жизни серологические реакции не давали положительной реакции на ВИЧ. Следует отметить, что длительность употребления наркотиков у серонегативных наркоманов не превышала 3 лет. Основным заболеванием клинического диагноза у 16 больных был СПИД. Среди остальных больных в 5 случаях — туберкулез легких разных форм, в 13 случаях — сепсис, в 3 — опухоли разной локализации, в 3 — глубокий микоз, в 2 случаях — лимфогрануломатоз и в 12 случаях — сливная пневмония. При постановке патолого-анатомического диагноза соматическая патология была определена как вторичное заболевание ВИЧ-инфицированных. Длительность ВИЧ-инфицирования, по данным серологических исследований, у 23 умерших была менее 1 года, у 15 — от 1 года до 5 лет и у 7 умерших — более 5 лет.

Изменения головного мозга, выявленные при патолого-анатомическом исследовании, во всех случаях были общими по характеру.

Прежде всего, обращало на себя внимание значительное увеличение плотности распределения олигодендроцитов. Данный феномен наблюдался либо в коре и белом веществе полушарий мозга, белом веще-

стве промежуточного мозга и ствола, либо преимущественно в коре, либо, преимущественно, в белом веществе. Существовала определенная зависимость между длительностью ВИЧ и особенностями структуры глиоцитов. У лиц, длительность ВИЧ-инфекции которых была менее года, олигодендроциты характеризовались увеличенными в размерах округлыми, хорошо окрашиваемыми ядрами, в которых читался глыбчато-волокнустый рисунок хроматина. У лиц с длительностью инфицирования более 3 лет ядра глиоцитов не крупные, плотные, темноокрашиваемые. Феномен глиоза определялся во всех отделах мозга, но наиболее ярко был выражен в лобных и височных долях. Описанного в литературе увеличения числа астроцитов при ВИЧ-инфицировании мы не наблюдали. Следует отметить, что у части лиц с преимущественным глиозом белого вещества полушарий и длительностью инфицирования менее 3 лет определялись единичные крупные клетки с несколькими ядрами в центре, которые по структуре соответствовали ядрам близлежащих глиоцитов. Очевидно, мы выявляли симпласты нескольких олигодендроцитов. В 4 случаях с преимущественным глиозом белого вещества определялись клетки типа «совиный глаз». Длительность ВИЧ-инфицирования у этих больных составляла более 3 лет.

Кроме того, следует отметить, что во всех случаях определялся диффузный сателлитоз и нейронофагия. При этом на 1 ганглиозную клетку приходилось 4–5, а иногда и больше сателлитов, непосредственно прилегающих к поверхности ганглиозной клетки.

Изменения со стороны нейронной популяции коры и подкорковых узлов проявлялись формированием очагов ганглиозноклеточных заустений или разряжений. Следует отметить, что размеры этих очагов связаны с преимущественной ло-

кализацией глиоза. В тех случаях, когда глиоз более выражен в коре мозга, имели место обширные очаги и даже поля ганглиозноклеточных выпадений. В тех же случаях, когда глиоз отмечался, преимущественно, в белом веществе, — в коре имели место лишь небольшие очаги разряжений. Такая связь размеров выпадений и глиоза отмечалась у больных с разной длительностью ВИЧ-инфицирования.

Поражение ВИЧ-инфекцией сопровождалось изменениями и в сосудистом русле. В основном, это были скопления лимфоцитов и глиоцитов вокруг внутримозговых сосудов и фиброзные уплотнения стенки сосудов среднего калибра. Следует отметить, что инфильтраты вокруг сосудов были массивными и выраженными у больных, у которых серологически ВИЧ-поражение диагностировано менее 3 лет назад. Преимущественно фиброзное уплотнение стенок сосудов наблюдалось у больных с длительностью ВИЧ-инфицирования более 5 лет. Поскольку в основном это были люди старше 36 лет, мы не можем однозначно утверждать, что это изменение обусловлено ВИЧ-инфекцией. У лиц с длительностью ВИЧ-поражения менее года, кроме инфильтратов вокруг сосудов, имело место паретическое расширение сосудов микроциркуляторного русла и их застойное полнокровие. Можно полагать, что нарушения в микроциркуляторном русле связаны с токсическими последствиями внедрения ВИЧ.

В нейропиле у ВИЧ-инфицированных выявлялось два вида изменений. Во-первых, небольшие очаги лизиса с нечеткими границами и единичными глиоцитами по периферии. Во-вторых, участки спонгиозного изменения нейропиля с базофилией при окраске гематоксилином и значительной глиозной инфильтрации. Выявлялась определенная связь между видом изменения нейропиля (миелина), длительностью ВИЧ-процесса и формой глиоза. Очаж-

ки второго типа изменений определялись, в основном, у лиц с серопозитивной ВИЧ-реакцией, выявленной менее года назад, или ВИЧ-серонегативных лиц. Очажки второго типа — у лиц серопозитивных на ВИЧ более 2 лет. При этом, у последних размеры этих очажков увеличивались пропорционально длительности поражения. Кроме того, глиоз, преимущественно, белого вещества сопровождался многочисленными очажками повреждения миеллина именно в белом веществе. Глиоз, преимущественно, коры — отдельными очажками повреждения нейропиля в коре мозга и, практически, отсутствием таких очажков в белом веществе мозга.

Таким образом, результаты наших исследований показывают, что изменения в головном мозге у ВИЧ-инфицированных наблюдаются на протяжении всего заболевания, а не только на определенных его этапах. Они носят общий характер при разной длительности ВИЧ-процесса. Затрагивают эти изменения глию, ганглиозные клетки, сосуды, нейропил (отростки нейронов). По локализации в структурах мозга можно говорить, преимущественно, о локализации в коре мозга, о преимущественной локализации в белом веществе полушарий и о диффузном поражении белого вещества и коры мозга. Существует определенная связь между длительностью ВИЧ-инфицирования и преимущественной локализацией изменений

мозга. Независимо от возраста, от 76 до 87 % больных с ВИЧ-инфицированием менее 2 лет имели, преимущественно, поражение коры мозга или коры белого вещества. В то же время, больные со сроками инфицирования более 3 лет от 38 до 45 % всех случаев имели преимущественное поражение белого вещества. Выявленная нами связь между длительностью ВИЧ-инфицирования и преимущественной локализацией изменений головного мозга позволяет предполагать стадию ВИЧ-энцефалопатии или наличие форм ВИЧ-энцефалопатии. Однако более конкретные выводы можно будет сделать в результате дальнейшего изучения данной патологии.

На наш взгляд, следует отметить еще одно обстоятельство: в 94,4 % случаев ВИЧ-инфицированные были инфицированными наркоманами со стажем употребления наркотиков более 2,5 лет. Это позволяет предполагать, что распространенность ВИЧ среди наркоманов значительно выше, чем это указано в литературе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патологическая анатомия ВИЧ-инфекции по данным серологически верифицированных наблюдений / А. П. Авцын, Ю. Г. Пархоменко, А. А. Жаворонков и др. // Арх. патологии. — 1990. — Т. 58, № 7. — С. 9-16.
2. Бархина Т. Г., Пархоменко Ю. Г. Ультраструктурные признаки ВИЧ-инфекции (по данным серологически верифицированного аутопсийного и биопсийного материала) // Тез. докл. I Съезда иммунологов России. Новосибирск, 23–25 июня 1992 г. — Новосибирск, 1992. — С. 33-34.

3. Кулаженко В. П., Кулаженко Л. Г. Морфологические изменения ВИЧ-инфекции // Здравоохран. Беларуси. — 1992. — № 12. — С. 30-32.

4. Шумейко Л., Клинге О. Патоморфология головного мозга при ВИЧ-инфекции // Труды Санкт-Петербурга. об-ва патанатомов. — 1992. — № 33. — С. 94-96.

5. *Leukoencephalopathy with multinucleated giant cells containing human JDV-like particles and multiple opportunistic cerebral infections in one patient with AIDS* / F. Gray, R. Gherhard, M. Baudrimont et al. // *Acta neuropathol.* — 1987. — Vol. 73, N 1. — P. 99-104.

6. *Histologic changes in pituitary and adrenal glands in AIDS* / M. Grole, Schneider, P.H. Althoff et al. // *Acta endocrinol.* — 1990. — Suppl 1. — P. 66.

7. *CNS pathology of acquired AIDS a report of 233 cases in Switzerland* / W. Lang, J. Miklossy, J. P. Dernaz et al. // *Clin. Neuropathology.* — 1989. — N 5. — P. 238-239.

8. *Bacillary angiomatosis — the histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patient with human immunodeficiency virus disease* / P. E. Le Boit, T. G. Berger, B. M. Egbert et al. // *Amer. surg. pathol.* — 1989. — N 11. — P. 909-920.

9. *Unusual crystalline inclusions in case of AIDS-related complex* / M. Z. Hansman, E. Kaiserling, K. Muller-Hermelink et al. // *Ultrastructural pathology.* — 1987. — N 4. — P. 373-379.

10. *Raez R. Molecular, biologic, immunohistochemical and ultrastructural aspects of lymphatic spread of human immunodeficiency virus* // *Histology.* — 1988. — N 1. — P. 28-35.

11. *Rogers C., Klati E. C. Pathology of the testis in acquired immunodeficiency syndrome* // *Histopathology.* — 1988. — N 4. — P. 659-665.

12. *Multifocal vacuolar leukoencephalopathy: new type of HIV-induced neuropathology* / M. Schmidtbauer, H. Budka, R. Okeda et al. // *Clinical neuropathology.* — 1989. — N 5. — P. 249.

13. *AIDS: an overview of the pathology* / J. Weisman, H. Rotterdam et al. // *Pathol. res. and pract.* — 1987. — N 6. — P. 729-754.

УДК 616-097:616.831

Б. А. Насибуллин

ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Представлены результаты изучения головного мозга 54 ВИЧ-инфицированных больных, умерших в Центре профилактики и борьбы со СПИДом. В 45 случаях ВИЧ-инфекция серологически подтверждена. У всех больных при жизни неврологических или психических нарушений не обнаружено. В результате исследования выявлены морфологические изменения головного мозга, затрагивающие нейроны, глию, белое вещество. Авторы считают, что ВИЧ-поражение головного мозга характерно для всего периода заболевания, а не только для определенных его этапов. Выделены варианты поражения, связанные с преимущественной локализацией изменений в разных структурах мозга. Вариативность поражения коррелировала с длительностью патологического процесса.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ЦНС, головной мозг.

UDC 616-097:616.831

B. A. Nasibullin

AFFECTION OF THE BRAIN DURING HIV-INFECTION DEVELOPMENT

The work presents results of the brain tissue examination in 54 patients which died in the Prophylactics and Struggle against HIV Center. In 45 cases HIV infection was serologically approved. All patients had no neurologic or psychiatric disturbances. Morphological changes in the brain tissue, involving neurons, glia and white substance were detected as a result of the investigation. The author suggests that HIV-affection of the brain is characteristic for all periods of the infection and not only for some certain stages. The author distinguishes types of affection associated with main localization of the changes in different structures of the brain. Variability of the affection was correlating with the duration of the pathologic process.

Key words: HIV-infection, the structures of the nervous system, cerebrum.

ВОЗМОЖНОСТИ САНОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ В ОЦЕНКЕ РЕСПИРАТОРНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Одесский государственный медицинский университет

Двадцать первый век, ставший достойным преемником века двадцатого, имеющего в запасе как несомненные достижения в науке и технике, так и трагические неудачи (смертоносные войны, природные катаклизмы, эпидемии и техногенные катастрофы), предъясняет к человеческому здоровью всё возрастающие требования. Научно-технический прогресс привел к резкому изменению условий жизнедеятельности человека, что отразилось на его биологической природе. Сужение функциональных резервов, нарушение механизмов саморегуляции, реактивности, естественной сопротивляемости и рождение слабого потомства — вот неполный перечень признаков, характеризующих современную популяцию.

По данным ВОЗ, вместе с ростом населения земного шара, увеличивается количество больных людей и инвалидов. С 1991 г. в Украине регистрируется процесс депопуляции, который год от года набирает темпы. По прогнозу к 2010 г. население нашей страны уменьшится на 6–8 млн. Этот процесс очень инертен, и даже если социально-экономическая и экологическая ситуации радикально улучшатся, его последствия проявятся в будущих поколениях.

Согласно данным литературы, в последние годы отмечается значительное снижение уровня физического здоровья и физической подготовленности студенческой молодежи [1; 2]. Сложившаяся проблема не может быть решена методическими приемами традиционной медицины, прежде всего, в силу

особенностей концептуальной модели, в основе которой лежит выявление значительных отклонений в состоянии здоровья, то есть диагностика заболеваний с последующим длительным и зачастую малоэффективным лечением. В связи с этим становится очевидной необходимость оперативного саногенетического подхода к определению состояния здоровья человека: разработки прогностических методов оценки текущего состояния организма, поиска методик, которые дадут возможность выявлять нарушения функций организма на уровне донозологических стадий, предшествующих развитию тех или иных заболеваний (так называемый донозологический, доклинический уровень диагностики). Сущность донозологической диагностики заключается в понимании того, что переход от состояния здоровья к болезни проходит ряд стадий, на каждой из которых организм пытается приспособиться к новым для него условиям существования путем изменения уровня функционирования и напряжения регуляторных механизмов, что является предпосылкой к формированию патологического следа. Главным преимуществом донозологической диагностики является осуществление экспертизы возможных здоровьеповреждающих факторов не на уровне фиксации патологического следа, а на основе определения степени сбалансированности адаптационных возможностей наиболее важных для жизнеобеспечения регуляторных систем [3; 4].

Наиболее раннее узнавание

формирующегося патологического следа позволяет определить вероятную направленность процессов адаптации, их выраженность и исходы для каждой микропопуляции. Кроме того, выявление нарушений функций различных органов и систем на уровне донозологических форм позволяет проводить коррекцию выявленных сдвигов на ранних стадиях, не доводя их до развития патологического процесса (болезни), что, несомненно, имеет заметное преимущество по эффективности перед методами лечения уже существующих, фиксированных заболеваний и интоксикаций [2; 4].

Трудность изучения уровня функционирования и выявления напряжения регуляторных механизмов связана с тем, что систем, определяющих адаптационные резервы, достаточно много, а их баланс у каждого индивидуума значительно варьирует. Именно поэтому концептуальной базой прогностической диагностики состояния организма должно быть многопараметровое, комплексное изучение систем разных уровней и механизмов их функционирования. Все они генетически детерминированы и имеют одинаковое назначение. Активная позиция в коррекции определяемых отклонений возможна только при знании возможностей функционирования различных органов и систем конкретного человека, определяющих состояние его индивидуального здоровья — саногенетический статус [1; 3].

Основу определения саногенетического статуса должны составлять экспрессные авто-

матризованные методики, позволяющие объективно оценить состояние организма, который представляет собой совокупность элементов и связей между ними, функционирующих как единое целое. Для исследования функционального баланса необходимо использовать как можно больший арсенал методов, позволяющих регистрировать состояние значительного числа функциональных систем. При этом основополагающим должен быть контроль за степенью сбалансированности адаптационных возможностей наиболее важных здоровьесберегающих систем организма — сердечно-сосудистой, дыхательной, дезинтоксикационной, иммунной, обменной и психосоматической, которые в совокупности формируют «саногенетический профиль».

Необходимость использования показаний функции внешнего дыхания для характеристики состояния организма обусловлена значительным вкладом системы дыхания в обеспечение жизнедеятельности организма. Клетки живых организмов получают энергию в результате окислительного распада питательных веществ, который протекает с участием кислорода. Кроме того, нормальная жизнедеятельность клеток возможна лишь при удалении продуктов метаболизма, важнейшим продуктом которого является углекислый газ. Вся работа по обеспечению организма адекватным количеством кислорода и выведению из него диоксида углерода выполняет дыхательная система. Поэтому разбалансированность, недостаточность функционирования респираторной системы сказывается на жизнедеятельности других органов и систем организма [5].

Необходимость изучения функционального состояния дыхательной системы диктуется также тем обстоятельством, что, несмотря на значительные достижения в изучении этиологии и патогенеза болезней органов дыхания, появление но-

вых, эффективных методов и средств лечения, заболеваний дыхательной системы, по-прежнему, являются наиболее частой патологией в структуре заболеваемости внутренних органов, особенно в детском возрасте [6].

Все вышеизложенное позволило сформулировать цель данной работы — комплексное исследование функционального состояния дыхательной системы у студентов Одесского государственного медицинского университета и определение наиболее информативных факторов, характеризующих саногенетический статус респираторной системы. Это позволит использовать обнаруженные закономерности для раннего выявления донозологических состояний, что даст возможность проводить целенаправленные оздоровительно-профилактические мероприятия.

В процессе исследований нами было обследовано 115 студентов обоего пола в возрасте от 17 до 25 лет. Для получения статистически достоверных результатов в процессе обработки данных нами было произведено деление всего контингента обследованных лиц на следующие референтные группы (табл. 1).

Для достижения поставленной цели у данного контингента исследуемых в лабораторных условиях с помощью анализатора внешнего дыхания (АЛДК-1, г. Санкт-Петербург, Россия) регистрировались следующие показатели дыхательной системы: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), время максимальной объемной скорости (Т_{мах}), время выдоха (Т_{вд}), жизненная емкость легких при форсированном выдохе (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), индекс Тиффно (ИТ), максимальная объемная скорость выдоха (ОСВ_м), объемная скорость выдоха на уровне 0,75 от ЖЕЛ (ОСВ₇₅), объемная скорость выдоха на уровне 0,50 от ЖЕЛ (ОСВ₅₀), объемная скорость выдоха на уровне 0,25 от ЖЕЛ (ОСВ₂₅), средняя объемная

скорость выдоха (ОСВ_{ср}), время достижения пиковой ОСВ (Т_{пос}), максимальная вентиляция легких (МВЛ), частота дыхания (ЧД). Кроме того, проводились антропометрические измерения (масса и длина тела, окружность грудной клетки в момент паузы, вдоха и выдоха), показатели абсолютной статической силы (максимальная сила мышц спины и кисти), исследовалось состояние кардиогемодинамики (пульс, кровяное давление), физической работоспособности (степ-тест РWC₁₇₀ с МПК), проводились функциональные пробы с задержкой дыхания на вдохе (Штанге) и на выдохе (Генче), по ряду перечисленных показателей рассчитывались индексы Кетле и Эрисмана, жизненный показатель, отношение силы спины и кисти к массе тела. В общей сложности получено 28 прямых и косвенных показателей, в достаточной мере отражающих состояние респираторной системы студентов.

Для оценки и анализа полученных в процессе обследования показателей нами была проведена статистическая обработка с использованием факторного анализа и непараметрических методов.

Факторный анализ осуществлялся методом главных компонент. При этом находился полный набор факторов, включая как общие, так и характерные. Взаимосвязь между исходными параметрами оценивалась по корреляционной матрице, и для дальнейших расчетов мы оставили факторы, собственное значение которых, согласно критерию Кайзера, превышает 1,0. Для корреляционной матрицы находились собственные числа и собственные векторы, позволяющие сформировать матрицу весовых нагрузок и факторные выражения.

Результаты факторного анализа показали, что во всех трех референтных группах число наиболее значимых факторов одинаково — три. Общий факторный вес в сравниваемых группах был также приблизительно одинаков. В целом фак-

Таблица 1

Распределение обследованного контингента по возрасту, полу и росту

| По возрастному признаку | | |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 17–19 лет 47 человек | 19–23 года 38 человека | Более 23 лет 30 человек |
| По половому признаку | | |
| Мужчины 54 | Женщины 61 | |
| По ростовой группе | | |
| Ниже 165 см 28 | 165–175 см 48 | Выше 175 см 39 |

Таблица 2

Факторная структура респираторной системы студентов в различных возрастных группах, %

| Показатель | Возраст, лет | | |
|----------------------------------|--------------|-------|-----------|
| | 17–19 | 19–23 | Старше 23 |
| Морфофункциональный фактор | 23,5 | 27,1 | 26 |
| Фактор бронхиальной проводимости | 12,6 | 13,2 | 14,6 |
| Фактор дыхательных объемов | 14,7 | 14,2 | 13,7 |
| Общий вклад | 50,8 | 54,5 | 54,3 |

торная структура показателей дыхательной системы в органах студентов всех исследуемых групп оказалась сходной (табл. 2). Так, во всех трех группах представляется возможным выделить несколько идентичных факторов. Первый можно условно назвать «морфофункциональный фактор», в который включались следующие показатели: масса и длина тела, окружность грудной клетки в момент паузы, вдоха и выдоха, показатели абсолютной статической силы (максимальная сила мышц), физической работоспособности (степ-тест PWC_{170} с МПК), состояние кардиогемодинамики (пульс, кровяное давление). Его факторный вес среди других был наиболее значителен: в первой группе он равнялся 23,5 %, во второй — 27,1 %, в третьей — 26,0 %.

Второй фактор может быть обозначен как «фактор бронхиальной проводимости», включавший в себя T_{max} , $T_{выдоха}$, ИТ, ОСВ_м, ОСВ 0,75, ОСВ 0,50, ОСВ 0,25 от ЖЕЛ, ОСВ_{ср}, Тпос. Его удельный вес наиболее значителен у лиц старшей возрастной группы.

Третий фактор может быть назван «фактором дыхательных объемов». Он состоит из показателей, отражающих ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОВФ1, МВЛ, ЧД, данные дыхательных проб Штанге и Генче.

Таким образом, результаты факторного анализа позволили представить многокомпонентную структуру функционального состояния дыхательной системы студентов в различном возрастном диапазоне, выделить ее основные составляющие, что открывает перспективы ранней донозологической диагностики с последующей своевременной коррекцией выявленных отклонений.

Для объективной оценки полученных показателей используется непараметрический метод — метод центильных таблиц. Ранжирование параметров производится по результатам популяционных исследований с учетом пола и возраста в шкале «гипофункция — гиперфункция». Используемый нами метод предполагает установку центильных границ следующим образом: мода распределения является точкой отсчета для

определения гипер- и гипофункционального значения параметра (X_0); первому центилю соответствуют значения исследуемого параметра, встречающиеся в 50 % наблюдений в популяции, неотягощенной верифицированными патологиями, что иллюстрирует максимальный баланс физиологической функции ($X_{\pm 0,5}$); второму центилю соответствует по 20 % гипер- и гипофункциональных значений, что отражает состояние напряжения физиологических функций ($X_{\pm 1,5}$); предположительно напряжению физиологических функций в условно-нормальной популяции соответствуют значения третьего центиля, отражающие сдвиги в сторону гипер- и гипофункции, встречающиеся в 10 % случаев ($X_{\pm 0,5}$). Таким образом, для каждого параметра можно определить его ранг по частоте встречаемости в условно-нормальной популяции и соответствие уровню функционирования исследуемой физиологической системы.

Метод центильных таблиц основан на сравнении контролируемого показателя со среднестатистическими данными определенным образом подобранной (по возрасту, полу и т. д.) группы. В колонках центильной таблицы содержатся количественные границы анализируемого показателя у определенного процента (центиля) обследованной группы. Границы и количество центильных групп устанавливаются в зависимости от целей и градаций оценки. Задача оценивания — найти, в какой центильный интервал попадает измеренная величина, и таким образом связать его с определенной оценкой состояния. Метод центильных таблиц подходит для оценивания всех представленных показателей, поскольку не чувствителен к виду распределения, т. к. оперирует лишь с процентным содержанием группы, соответствующим данным границам контролируемого показателя.

В саногенетическом мониторинге нами была использована 4-балльная шкала оценок баланса здоровьесберегающих систем организма. Не вдаваясь в терминологию толкования этих градаций, суть их можно описать следующим образом.

Балл 1 — величина измеренного показателя лежит в границах, характерных для большинства здоровых людей обследованной группы, т. е., по сути, является «нормой» для данной группы.

Балл 2 — величина измеренного показателя попадает в интервал, прилегающий к «нормальному». Такие показатели можно считать «практически нормальными», т. е. выявленные отклонения трактовать как особенности физиологии развития индивида, профессиональной деятельности и т. д.

Балл 3 — этот интервал показателей характерен для «пограничных» с дезадаптационными состояниями организма.

Балл 4 — величина измеренного показателя лежит в границах, при которых возможно проявление симптоматики определенного заболевания. В этом случае возможно наличие патологии, возникшее вследствие дезадаптационных процессов в организме. Обычно такие показатели возможны для 3–10 % обследованных.

Конечно, при таком подходе к оцениванию, 4-й балл не будет строго указывать на патологию (впрочем, это и не требуется от саногенетической экспресс-диагностики), т. к. в ряде случаев будет давать гипердиагностику, но вместе с тем может служить достаточным основанием для более детального обследования, в том числе и в медицинском учреждении.

В соответствии с балльной системой оценки исследуемые студенты разделились следующим образом: не было выявлено морфологических и функциональных отклонений только у 31 студента, что составляет 27 %; обнаружены незначительные отклонения у 53 студентов (46 %); значительные отклоне-

ния, характерные для состояний, пограничных с дезадаптационными, имели место у 22 студентов (19 %) и у 9 студентов (8 %) была выявлена патология со стороны дыхательной системы (табл. 3).

Показатели внешнего дыхания у студентов, получивших оценку в 2 балла, в целом имели картину функционального благополучия работы бронхолегочной системы. Однако обращает на себя внимание снижение вентиляционных показателей (ниже условной нормы ОСВ 75), отражающих состояние функциональной активности бронхов крупного калибра. При индивидуальном анализе спирограмм этой группы отмечена более выраженная картина нарушений внешнего дыхания. Снижение показателей функции внешнего дыхания отмечалось по следующим параметрам: ОФВ (14,4 %); ИТ (12 %); ОСВ 75 (62 %); ОСВ 50 (21,6 %); ОСВ 25 (8,4 %). Все указанные показатели относятся к скоростным параметрам внешнего дыхания, и снижение их функционального потенциала свидетельствует о формировании у ряда студентов этой группы обструктивных нарушений бронхиального дерева и может являться физиологическим маркером преморбидного состояния.

В группе студентов с отклонениями от нормы (балл 3) наиболее снижены показатели ОСВ 75, 50, 25, которые являются физиологическими индикаторами степени проходимости бронхов в зависимости от их калибра (мелкие, средние, крупные). Эти данные свидетельствуют о развитии бронхиальной обструкции. В данной группе эластические свойства легких, очевидно, не претерпе-

вают значительных изменений, что подтверждается нормальными объемными величинами (ФЖЕЛ, ЖЕЛ). Отсутствие изменений объемных показателей можно объяснить компенсаторной реакцией организма, направленной на поддержание основных функций дыхательной системы. Компенсаторный механизм обусловлен усилением работы дыхательного центра, повышением парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе и увеличением частоты дыхательных движений.

У обследованных студентов с хроническим обструктивным бронхитом (4-й балл) отмечалось значительное снижение скоростных показателей (ОФВ 1, ОСВ 75, 50, 25) на фоне нормальных объемных параметров (ЖЕЛ, ФЖЕЛ), т. е. наблюдалось нарушение функций бронхолегочного аппарата на всех уровнях бронхиального дерева (мелких, средних и крупных бронхов). При заболевании легких с формированием генерализованной обструкции регистрируется уменьшение ОФВ, индекса Тиффно, ОСВ 75, 50, 25 при наличии нормальной ФЖЕЛ. Ведущую роль в развитии данных изменений играет бронхоспастический синдром. При этом отмечается выраженная вариабельность спирографических кривых от резких изменений до нормальных величин вентиляционных параметров.

Все вышеизложенные закономерности позволяют считать саногенетический мониторинг экспрессным и высокоинформативным методом исследования, открывающим дополнительные возможности как для донологической диагностики, так и для идентификации степени выраженности нозологических проявлений.

Таблица 3

Результаты оценки саногенетического статуса дыхательной системы

| Показатель | Балл | Количество студентов |
|--------------------------|------|----------------------|
| Норма | 1 | 31 |
| Практически норма | 2 | 53 |
| Есть отклонения от нормы | 3 | 22 |
| Возможность патологии | 4 | 9 |

Выводы

1. На основании проведенных исследований и примененных методик анализа полученных результатов установлены наиболее информативные факторы, определяющие саногенетический статус дыхательной системы.

2. В результате проведенной саногенетической диагностики у 22 (19 %) студентов, имеющих значительные отклонения, выявлено снижение показателей ОСВ 75, ОСВ 50, ОСВ 25, что свидетельствует о формировании бронхиальной обструкции.

3. У 53 (56 %) студентов, отнесенных по балльной шкале оценок саногенетического статуса дыхательной системы ко второй группе («практически норма»), отмечено снижение

скоростных параметров внешнего дыхания.

4. Проведенная работа позволяет рекомендовать примененный алгоритм исследования дыхательной системы и методики анализа полученных результатов для использования в практике массовых профилактических осмотров с целью выявления и своевременной коррекции донозологических состояний респираторной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М., Берсенева А. П., Максимов А. Л. Валеология и проблема самоконтроля здоровья в экологии человека: Учеб. метод. пособие. — Магадан: СВНЦДВОРАН, 1996. — Ч. 1. — 55 с.

2. Апанасенко Г. А. Валеология: стратегия здоровья будущего // Матер. IV Национального конгресса по профи-

лактической медицине и валеологии. — СПб: Здоровый мир, 1997. — С. 8-10.

3. «Валеологічна експертна система» — сучасний підхід до виявлення й інтерпретації адаптаційних зрушень в організмі людини / В. С. Соколовський, В. М. Запорожан, В. Й. Кресюн, О. Г. Юшківська // Медицина сьогодні і завтра. — 2001. — № 1. — С. 17-24.

4. *Современные подходы к определению состояния здоровья организма человека* / В. Н. Запорожан, В. С. Соколовский, В. И. Кресюн, Ю. И. Бажора // II Міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні досягнення валеології та спортивної медицини»: Тези доп. — Одеса, 2000. — С. 3-12.

5. Уилмер Д. Ж., Костилл Д. Л. Физиология спорта и двигательной активности. — К.: Олимпийская литература, 1997. — 254 с.

6. Dempsey J. A., Vidruk E. H., Mitchell G. S. Pulmonary control systems in exercise // Federation Proceedings, — 1995. — N 44. — P. 2260-2270.

УДК 612-056.2-053.6(477.74)

В. С. Соколовский, О. Г. Юшківська, Н. А. Романова, И. И. Бондарев, В. С. Владова, В. Ю. Середовская, Н. В. Абрамова

ВОЗМОЖНОСТИ САНОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ В ОЦЕНКЕ РЕСПИРАТОРНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Представлены возможности саногенетической экспертизы респираторной системы у 115 студентов в возрасте от 17 до 25 лет. Определены наиболее информативные факторы, позволяющие охарактеризовать многокомпонентную структуру функционального состояния дыхательной системы студентов в различном возрастном диапазоне, оценить саногенетический статус системы внешнего дыхания и выявить основные донозологические изменения в состоянии респираторной системы.

Ключевые слова: саногенез, мониторинг, дыхательная система, факторный анализ.

UDC 612-056.2-053.6(477.74)

V. S. Sokolovskiy, O. G. Yushkovskaya, N. A. Romanova, I. I. Bondarev, V. S. Vladova, V. Yu. Seredovskaya, N. V. Abramova

OPPORTUNITIES OF THE SANOGENETIC EXAMINATION FOR ESTIMATION OF THE RESPIRATORY STATUS OF HUMAN'S ORGANISM

In this work there are submitted the opportunities of the sanogenetic examination of the respiratory system in 115 students at the age from 17 to 25 years. As a result of the carried out researches and applied technique of rating of the received results most informative factors are determined allowing to characterize the multicomponent structure of a functional status of the respiratory system of the students in a various age range, to estimate the sanogenetic status of the system of external respiration, and to reveal basic prenosologic change of the respiratory status of the surveyed quota.

Key words: sanogenesis, monitoring, respiratory system, factors' analysis.

УДК 612.359-017.2-036.8:615.849.19-092.9

М. А. Андрейчин, д-р мед. наук, проф., А. А. Гудима, д-р мед. наук, доц., В. В. Дем'яненко, канд. мед. наук

РОЛЬ НИЗЬКОЕНЕРГЕТИЧНОГО ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ У СТИМУЛЯЦІЇ АДАПТОГЕННИХ РЕАКЦІЙ ЗДОРОВОЇ ПЕЧІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського

Вступ

Формування життя на Землі нерозривно пов'язане з постійними хвильовими впливами. До головного з них належить електромагнітне сонячне випромінювання. Основна частина його спектра припадає на видимий

та інфрачервоний діапазони з максимумами спектральної поверхневої густини потоку енергії біля поверхні Землі у проміжку від 500 до 2000 нм [6]. Важко уявити, щоб електромагнітна сонячна радіація на початкових етапах еволюції не брала участі у структурофор-

муючих, біохімічних, а відтак і функціональних процесах живих клітин, спрямованих на досягнення кінцевої мети життєдіяльності — вдосконалення пристосування до умов існування.

Ускладнення будови та розширення функціональних можливостей живих організмів не

могли істотно знизити роль системи фотосприйняття і обумовлених нею адаптогенних реакцій не тільки на субклітинному, але й на тканинному, органному, системному і організменному рівнях. У разі справедливості цієї гіпотези можна припустити, що вплив сонячної електромагнітної радіації повинен реалізуватися на кожному рівні організації живого організму із залученням відповідних регуляторних механізмів.

Незважаючи на складність методичного доведення чи заперечення цього припущення, ефективність і широке розповсюдження геліотерапії, відомої ще з античних часів [44], є яскравим свідченням існування в організмі людини налагоджених каналів неретинального фотосприйняття.

Новий етап в усвідомленні механізму впливу світла на організм людини розпочався з моменту появи низькоенергетичного лазерного випромінювання (НЕЛВ). Останнє, на відміну від природного, наділене специфічними якостями: вузьконаправленістю, монохромністю, просторовою і часовою когерентністю [46]. Завдяки їм виникла можливість вибірково впливати на різні ділянки тіла людини з використанням світла певної довжини хвилі, поверхневої густини потоку енергії і тривалості опромінення. Останнє можна розцінювати як методичну основу для поглиблення фотоефектів окремих спектрів природного сонячного фону та їх вивчення.

Саме завдяки лазерному випромінюванню сьогодні встановлено наявність акцепції світла неретинальними клітинами ссавців [23]. Подібність клітинних реакцій у відповідь на терапевтичний фотовплив, який полягає у зростанні їх функціональної активності, дозволив сформулювати гіпотезу про існування специфічних молекулярних компонентів, локалізованих у клітинних мембранах, опромінення яких запускає лан-

цюг біохімічних і біофізичних реакцій [39]. Доведено, що біостимулювальна дія НЕЛВ реалізується на всіх рівнях організації організму: від субклітинного до системного і організменного [40]. Найвищий біостимулювальний ефект відмічається при використанні НЕЛВ червоного і ближнього інфрачервоного спектрів у проміжку від 620 до 1300 нм [12; 22], що відповідає діапазону довжини хвиль електромагнітної сонячної радіації при максимумах спектральної поверхневої густини енергії біля поверхні Землі.

У численних роботах показано, що завдяки НЕЛВ виникає можливість підвищення резистентності організму до різних несприятливих факторів довкілля, розширення меж його адаптації до середовища існування [40]. Ключовим механізмом визнається стимуляція функціональної активності клітин за рахунок мобілізації її функціональних резервів, що забезпечує короточасну (термінову) адаптацію [34; 39]. Автори відмічають, що адекватно підбраному курсу лазерної терапії характерне пролонговане підвищення функціональної активності клітин, що неможливо пояснити без активації генетичного апарату клітин, синтезу відповідних білків, які входять до складу активно працюючих структур і можуть забезпечити тривале підтримування їх функціонального стану на високому рівні.

Одним з актуальних аспектів цієї проблеми є патогенетичне обґрунтування НЕЛВ для підвищення адаптаційних можливостей організму до впливу токсичних факторів. Погіршення екологічного стану довкілля, широке розповсюдження токсичних речовин на виробництві і в побуті, безконтрольне вживання ліків, поширення наркоманії та алкоголізму [1; 26], а також досить реальне в перспективі підвищення хімічної аварійності на території України та хімічного тероризму [47]

— все це зумовлює зростання частоти гострих і хронічних отруєнь, а хімічна безпека людини на початку третього тисячоліття стає однією з найважливіших екологічних, медичних і соціальних проблем.

Сьогодні існує значна кількість експериментальних робіт, присвячених дії НЕЛВ на морфофункціональний стан здорової печінки — органа, який відіграє провідну роль в обміні речовин й утилізації ксенобіотиків. Виходячи з існуючої теорії індивідуальної адаптації [30], вивчення характеру відхилень у стані здорової печінки під впливом НЕЛВ дозволить передбачити можливість використання цього фізичного фактора в управлінні процесами адаптації гепатоцитів до отруйних речовин.

Метою нашої роботи став аналіз існуючих літературних даних у контексті можливості впливу НЕЛВ на реактивність здорової печінки та її резистентність проти токсичних факторів.

Матеріали та методи дослідження

В основі розвитку адаптаційних реакцій лежать два головних процеси: 1) зростання функціональної активності біологічних структур шляхом мобілізації функціональних резервів, обумовлених надмірністю структури (термінова адаптація); 2) формування функціонально-домінуючої системи, яка специфічно відповідає за пристосування до дії певного фактора довкілля, і зростання її потужності до рівня, який диктує середовище (довготривала адаптація) [30]. В останньому випадку відбувається активація генетичного апарату, зростає маса структур, які відповідають за адаптацію. Організм набуває нової якості — підтримання життєдіяльності в умовах, раніше несумісних з життям. Отже, пусковим моментом адаптаційних реакцій є зростання функціональної активності системи (біостимуля-

ція), яка специфічно відповідає за адаптацію до несприятливого фактора довкілля, на різних рівнях її організації.

Враховуючи подібність молекулярних механізмів ураження печінки ксенобіотиками, незалежно від природи пошкоджуючого фактора, біостимулювальний вплив НЕЛВ на печінку здорових лабораторних тварин слід розглядати у контексті процесів, які специфічно порушуються при дії токсичних речовин. Умовно можна виділити чотири головних напрямки:

- вплив на ключові ланки метаболізму та антиоксидантний захист;

- вплив на мікросомальну монооксигеназну систему печінки;

- вплив на ультраструктуру, мікроциркуляторне русло і жовчовидільну функцію гепатоцитів;

- вплив на специфічну і неспецифічну резистентність організму експериментальних тварин.

Зупинимося на кожному з них.

Вплив на ключові ланки метаболізму та антиоксидантний захист

Встановлено, що одноразове опромінення епігастральної ділянки гелій-неоновим лазером (ГНЛ) з вихідною потужністю 17 мВт показало, що при тривалості сеансу 20 хв суттєво підвищувалася активність НАД⁺-глутаматдегідрогенази, якій належить важлива роль у синтезі білка, в утворенні високоактивних речовин і здійсненні сполучних функцій між різними метаболічними потоками. При експозиції 30 хв зростала також активність мітохондріальної аспартатамінотрансферази. В експериментальних умовах активність цитоплазматичної аспартатамінотрансферази вірогідно знижувалася [8].

Черезшкірне опромінення печінки інтактних кроликів напівпровідниковим інфрачервоним лазером у поєднанні з магнітним полем (довжина хвилі —

0,8 мкм, потужність на виході світловода — 15 мВт, поверхнева густина енергії на один сеанс — 0,9 Дж·см⁻², величина індукції постійного магнітного поля — 20–35 мТл) у першу декаду експерименту сприяло зростанню основних субстратів енергетичного обміну (глюкози і ліпідів), стабілізувало вміст малонового діальдегіду з тенденцією до його зниження, що вказувало на нейтралізацію вільнорадикальних реакцій [21].

За даними деяких авторів [37], опромінення черевної поверхні тіла експериментальних тварин розфокусованим ГНЛ з поверхневою густиною потоку енергії 5 Вт·м⁻² протягом 3–20 хв і 5–20 сеансів викликало зростання активності Na-K-АТФ-ази у печінці. Із підвищенням експозиційної дози знижувався рівень іонів кальцію в тканинах, зростав вміст іонів магнію і підвищувалася активність Mg-АТФази.

Черезшкірний вплив на печінку здорових тварин ГНЛ з густиною поверхневого потоку енергії 36 мВт·см⁻² одноразово з експозиціями 1, 3 і 5 с через 24 год спричинював зростання активності лактатдегідрогенази і появу нових її фракцій. Отриманий ефект був дозозалежним [32].

Показано, що під впливом ГНЛ на ізольовані мітохондрії інтактних щурів виникла нова субпопуляція цих органел, в якій істотно активувалася цитохромоксидаза і зростав вміст РНК [49]. За даними [48], в опроміненні ГНЛ ізольованих мітохондріях зростало вироблення АТФ, на 50–60 % підвищувався синтез мітохондріальної ДНК. Автори припускають, що лазерне світло взаємодіє з молекулами матриксу мітохондрій.

Опромінення ГНЛ звільненої від шерсті епігастральної ділянки інтактних щурів (поверхнева густина потоку енергії 3,5 мВт·см⁻² щодня по 8 хв протягом 8 днів) викликало змен-

шення рівня перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) мембранних систем клітин гомогенатів печінки, активацію генетичного апарату і посилення енергопродукції в мітохондріях [36]. Подібні результати узгоджуються з результатами інших авторів [45].

Пригнічення ПОЛ спостерігалось при впливі на гомогенати печінки *in vitro*. За даними [28], їхнє опромінення ГНЛ призводить до підвищення ферментативної активності каталази. Автори пов'язують це з тим, що один із максимумів поглинання каталази знаходиться у червоній ділянці спектра і становить 628 нм, що є дуже близьким до довжини хвилі ГНЛ. У свою чергу активація каталази призводить до посилення утворення АТФ у мітохондріях і зниження вільнорадикального окислення.

Зростання активності каталази відмічається у низці робіт [27; 29] як під дією гелій-неонових, так і інфрачервоного лазера, що ставить під сумнів посилення активності цього ферменту за рахунок виключно резонансного поглинання квантів енергії видимого світла. Крім цього, доведено, що низькоенергетичний лазерний вплив на печінку стимулює активність таких антиоксидантних ферментів, як супероксиддисмутази, цитохромоксидази, а також вміст у сироватці крові церулоплазміну і спричинює генералізовану (на рівні цілісного організму) антиоксидантну дію [20]. У наших дослідженнях після фотовпливу на печінку відчутно зростав вміст SH-груп у гомогенаті печінки і сироватці крові [11].

НЕЛВ може виступати також у ролі структурного антиоксиданту фізичної природи. Це пов'язано з конформаційною перебудовою в біомембранах, яка настає під впливом інфрачервоного лазерного випромінювання і приводить до зміни спектру фосfolіпідних компонентів мембран. Внаслідок

док цього вони збагачуються фракціями фосфоліпідів з нижчою температурою фазового переходу, завдяки чому підвищується їх антиокислювальна активність. Встановлено підвищення співвідношень фосфатидилетаноламін/фосфатидилхолін і сфінгомелін/фосфатидилхолін у мембранах гепатоцитів і зниження в них рівня ПОЛ [19]. Модифікація структурного стану як білкового, так і ліпідного компонентів плазматичних мембран гепатоцитів внаслідок опромінення гомогенатів печінки продемонстровано і в інших дослідженнях [43].

Вплив на мітросомальну ферментну систему печінки

В експериментальних дослідженнях [24] доведено, що опромінення печінки здорових щурів напівпровідниковим лазером з довжиною хвилі 0,85 мкм викликало виражену активацію мітросомальної системи гепатоцитів. Активність цитохром-Р-450 залежних оксигеназ, що здійснює метаболізм холестерину, підвищувалася в 1,8 разу. Рівень холестерину в крові при цьому знижувався, а кількість первинних жовчних кислот — метаболітів холестерину в жовчі — підвищувалася. Аналогічні дані наводяться й у роботі [18]. Авторами на підставі експериментальних і клінічних даних був розроблений «Спосіб профілактики гіперхолестеринемії» (патент України № 10928).

Як свідчать дані [14], опромінення депільованої епігастральної ділянки над проекцією печінки інфрачервоним лазером (довжина хвилі 0,89 мкм, частота імпульсів 300 Гц, тривалість експозиції 256 с, курс 5 процедур) підвищувало активність гідроксилазної ферментної системи ендоплазматичного ретикулуру гепатоцитів (цитохром-Р-450), за допомогою якої здійснюється дезактивація ліків та інших чужорідних сполук. Морфологічна картина печінки вказувала на стиму-

ляцію утворення і накопичення енергії в гепатоцитах, посилення обмінних процесів.

За даними інших авторів, опромінення протягом 5 щоденних сеансів депільованої ділянки проекції печінки (довжина хвилі 0,89 мкм, експозиція 256 с, поверхнева густина потоку енергії 1, 3 і 15 мВт·см⁻², частота відповідно 80, 300 і 1500 Гц) показало, що при інтенсивності 1 мВт·см⁻² та частоті 80 Гц найбільш виражено проявляється пригнічення швидкості спонтанного утворення перекисів ліпідів, НАДФН⁺-залежного і аскорбатзалежного ПОЛ у мітросомальній фракції печінки щурів. При інтенсивності лазерного випромінювання 3 мВт·см⁻² та частоті 300 Гц спостерігалася індукція реакцій окислення-N-деметилування амідопірину та п-гідроксилювання аніліну в мітросомах гепатоцитів. Підвищення інтенсивності дії лазерних променів до 15 мВт·см⁻² (частота 1500 Гц) спричинювало протилежний ефект [15].

Аналогічний вплив з частотою 300 Гц в 1,5 разу підвищував каталітичну активність цитохрому Р-450h і в 1,9 разу — цитохрому Р-450p, які беруть участь у метаболізмі стероїдних гормонів. Однак у крові не знижувався рівень біологічно активної форми кортикостерону, що пов'язують з компенсаторним посиленням секреції адренкортикотропного гормону і глюкокортикоїдів [2]. Поряд з цим, виявлено активацію процесів окисного метаболізму ксенобіотиків, пов'язаного з цитохромом Р-450 [33].

П'ятиденний вплив імпульсним інфрачервоним лазером (0,89 мкм, 3 мВт·см⁻², 256 с) супроводжувався зростанням у мітросомальній фракції гепатоцитів активності супероксиддисмутази, каталази, глютаціонпероксидази, глютаціонредуктази. З активацією ферментативної ланки антиоксидантної системи автори пов'язують нормалізацію НАДФН⁺

і аскорбатзалежного ПОЛ у мітросомах печінки [13].

Подібні результати отримані також на фоні ваготомії [7]. Зроблено висновок, що в реалізації ефекту інфрачервоного лазерного випромінювання на мітросомальні окислювальні реакції парасимпатична іннервація печінки відіграє лише часткову роль.

На підставі дослідження впливу НЕЛВ на мітросоми гепатоцитів висунута концепція нехімічної модуляції активності цитохром Р-450-залежної монооксигеназної системи печінки [16]. Згідно з нею черезшкірне опромінення інфрачервоним лазером інтактної печінки впливає на швидкість біотрансформації ксенобіотиків і ендогенних сполук у печінці шляхом зміни активності і кількості окремих форм цитохрому Р-450. Отримані експериментальні дані були підтверджені клінічно.

У наших дослідженнях опромінення епігастральної ділянки білих щурів біостимулювальною дозою супроводжувалося істотним вкороченням тривалості гексеналового сну (на 23,2 %, Р<0,01), стимуляцією холестеринметаболізуючої функції печінки — швидкості виділення жовчних кислот у жовчі зростала на 86,7 % (Р<0,002) [10]. Ці показники опосередковано свідчать про зростання під впливом НЕЛВ функціональної активності мітросомальних монооксигеназ печінки, які метаболізують гексенал і холестерин.

Вплив на ультраструктуру, мікроциркуляторне русло і жовчовидільну функцію гепатоцитів

Встановлено, що черезшкірне опромінення постійно діючим інфрачервоним арсенідгалієвим лазером інтактної печінки призводить до розширення синусоїдних капілярів і перисинусоїдних просторів з подовженням мікроворсинок васкулярного полюсу гепатоцитів [9]. В ендотеліальних клі-

тинах і зірчастих макрофагах вистилки синусоїдних капілярів посилюється мікропіноцитоз зі збільшенням кількості транс-ендотеліальних пор. Спостерігається посиленна піноцитозна активність гепатоцитів. Їх ядра збільшуються у розмірах. Зростає кількість двоядерних паренхіматозних клітин. Перинуклеарний простір місцями розширюється, збільшується кількість пор в ядерній мембрані. Частина ядерець гіпертрофуються. В мітохондріях ущільнюється матрикс, збільшується кількість крист. Вони подовжуються, набувають чітких контурів. Як наслідок — мітохондрії збільшуються у розмірах. Крім цього, в гепатоцитах підвищується вміст профілів зернистої ендоплазматичної сітки і глікогену. Спостерігається помірна гіперплазія везикулярного компонента пластинчастого комплексу. Автори дійшли висновку, що опромінення арсенід-галієвим лазером в інфрачервоному діапазоні позитивно впливає на функціональну активність ядра і мітохондрій гепатоцитів та на мікроциркуляцію в органі.

Аналогічні результати наведені в роботі інших авторів, які здійснювали опромінення арсенід-галієвим лазером у імпульсному режимі (довжина хвилі 890 мкм, частота імпульсів 80 Гц, тривалість експозиції 128 с, потужність на виході світловода 3 мВт, 5–7 сеансів з інтервалом 1 доба) епігастральної ділянки інтактних щурів [5]. Спостерігали активацію мікроциркуляторного русла: виявлено розширення просторів Діссе і синусоїдних капілярів, зростання густини цитоплазматичних структур, кількості і розмірів мікроворсинок на поверхні гепатоцитів, клітин вистилки синусоїдних капілярів. Зростала щільність зерен глікогену, проте зменшувався його об'єм. Підвищувався розмір ядерець, зростала щільність хроматину і кількість пор ядерної оболонки.

Ефективним виявився й черезшкірний вплив на печінку ГНЛ. Його застосування (потужність на виході світловода 25 мВт, по 5 хв щодня, 3–20 днів) вже після 3-го сеансу викликало повнокров'я внутрішньочасточкових синусоїдів і судин триад, набряк простору Діссе. У гепатоцитах зростала площа поверхні ядерної мембрани і гранулярної ендоплазматичної сітки. Підвищувалася кількість рибосом, ущільнювався матрикс мітохондрій. Збільшувався вміст нуклеїнових кислот у ядрі, що свідчило про зростання синтезу білків. Кількість глікогену після 3, 6 і 12 сеансів знижувалася і нормалізувалася після 20 сеансів. На думку авторів, зниження вмісту глікогену свідчило про прискорення окисно-відновних процесів [4].

В окремих дослідженнях порівнювали ефективність впливу на мікроциркуляторне русло печінки ГНЛ та інфрачервоного лазера [25]. Було показано, що одноразове опромінення відкритої поверхні печінки інтактних щурів ГНЛ (поверхнева густина потоку енергії опромінення — $15 \text{ мВт} \cdot \text{см}^{-2}$, поверхнева густина енергії — $5 \text{ Дж} \cdot \text{см}^{-2}$) викликало виражену реакцію. Спостерігалось зростання діаметра синусоїдів і центральних вен, рисунок мікроциркуляторного русла ставав чіткішим. Підвищувалася кількість видимих у полі зору синусоїдів, що свідчило про відкриття резервних мікросудин. Діаметр термінальних портальних венул мав тенденцію до деякого зменшення або залишався незмінним. Зазначені зміни були зворотними, і через 30 хв діаметр мікросудин наближався до вихідного. При цьому контрастність рисунка мікроциркуляторного русла і кількість видимих синусоїдів залишалися підвищеними. Опромінювання печінки інфрачервоним лазером ($15 \text{ мВт} \cdot \text{см}^{-2}$, $4\text{--}5 \text{ Дж} \cdot \text{см}^{-2}$) викликав посилення кровообігу в поодиноких синусоїдах. Їх діаметр, а також

діаметр центральних вен збільшувався, не знижуючись через 30 хв після припинення опромінення. Спостерігалось сплюснення ворсинок на люмінальній поверхні гепатоцитів. У них збільшувалася кількість лізосом, що свідчило про зростання функціональної активності. В ендотеліальній вистилці синусоїдів потоншувалися краї ендотеліоцитів і з'являлася тенденція до розширення люків. Отже, інфрачервоне лазерне випромінювання викликає стійкішу активацію мікроциркуляторного русла і одночасно змінює функціональний стан печінкових клітин у бік активації. Стимуляція мікроциркуляторного русла печінки відмічалася також в інших дослідженнях [35]. Автори цих досліджень припускають, що активація мікроциркуляторного русла є ключовим механізмом терапевтичного впливу НЕЛВ.

Посилення функціональної активності печінки виявлено і при дії інфрачервоним імпульсним лазером. Вивчали морфофункціональні зміни в печінці інтактних щурів, яким здійснювали лазерний вплив на проекцію печінки з різною частотою генерації імпульсів (довжина хвилі — 0,89 мкм, 5 щоденних процедур з тривалістю 256 с кожна, частота імпульсів — 80, 300 і 1500 Гц) [31]. Встановлено, що при частоті 300 Гц у печінці спостерігалися зміни, які свідчили про зростання функціональної активності гепатоцитів і, зокрема, їх секреторної функції. Застосування частоти 80 Гц супроводжувалося незначними морфофункціональними відхиленнями. Низькоінтенсивне лазерне опромінювання з частотою 1500 Гц підвищувало функціональну, в тому числі й секреторну активність печінкової паренхіми більше, ніж опромінення з іншими частотами.

У наших експериментах вивчалася зовнішньосекреторна функція печінки під впливом черезшкірного магнітолазерно-

го опромінення печінки здорових щурів (довжина хвилі — 0,82 мкм, постійний режим, потужність на виході світлопровода — 10–35 мВт) [17]. Встановлено, що інтенсивність жовчовиділення є дозозалежною з максимумом при поверхневій густині енергії опромінення 42,8 Дж·см⁻². Істотно зростала швидкість виділення загального і прямого білірубину, холестерину і жовчних кислот. Вірогідно підвищувався ступінь кон'югації білірубину. На підставі експериментальних даних розроблено «Спосіб посилення жовчовиділення у лабораторних тварин» (патент України № 23908).

Вплив на специфічну і неспецифічну резистентність організму експериментальних тварин

Показано, що одноразовий вплив інфрачервоного лазера «Скаляр» протягом 60 с на епігастральну ділянку інтактних білих щурів з вихідною потужністю 5 мВт на 3-тю добу викликав лейкоцитоз і зростання усіх форм лейкоцитів [42]. При застосуванні 20 мВт на виході світловода даний ефект спостерігався на 7-му добу. При вихідній потужності 40 мВт зміни загальної кількості лейкоцитів і лейкоформули були незначними. Відносна кількість фагів починала зростати при опроміненні потужністю 5 і 20 мВт вже через 1 добу, досягаючи максимуму приросту на 7-му відповідно на 152 і 157 %. При опроміненні з потужністю 40 мВт повільно наростала фагоцитарна активність до 7-ї доби на 162 %. Поглинальна активність збільшувалася в усіх випадках в 2,2–4,1 разу. Разом з тим, перетравлююча функція полінуклеарів протягом досліду залишалася в межах норми. Автори вважають, що лейкоцитоз міг бути наслідком поліклональної стимуляції білого ростка кровотворення. Це підтверджується збільшенням абсолютного вмісту в крові не тільки зрілих і молодих форм

полінуклеарів, але й лімфоцитів і моноцитів. Іншою причиною лейкоцитозу може бути пожвавлення периферичного кровообігу, яке приводить до виходу фізіологічно спочиваючих мас лейкоцитів в мікросудинах спланхнічного басейну селезінки і залучення до фагоцитозу раніше неактивних полінуклеарів зі зростанням їхньої поглинальної, а також метаболічної і антимікробної активності.

У роботах деяких авторів показано, що черезшкірне опромінення напівпровідниковим лазером (довжина хвиль 822 і 877 нм) проєкції печінки і селезінки інтактних кроликів викликало зростання комплементарної активності сироватки крові до 14 сеансу, яке протягом наступних 10 днів після завершення курсу поступово знижувалося [38; 41]. Аналогічно збільшувалася і фагоцитарна активність нейтрофілів. Крім цього, лазер з довжиною хвилі 822 нм стимулював неіндуковані антигенами механізми антитілоутворення — тривало і стійко зростав вміст Ig G, що свідчило про посилення функціональної активності імунокомпетентних клітин.

Результати дослідження та їх обговорення

Узагальнюючи наведені результати дослідження, можна констатувати (рисунок), що черезшкірний вплив НЕЛВ червоного і ближнього інфрачервоного діапазону на печінку здорових експериментальних тва-

рин супроводжується активацією ферментів синтезу білка, активного транспорту електролітів і енергетичного обміну. Інтенсифікується у гепатоцитах ферментативна ланка антиоксидантного захисту. Настає конформаційна перебудова плазматичних мембран гепатоцитів, внаслідок чого підвищується їх антиокислювальна активність. У мікросомальній фракції гепатоцитів при допомозі НЕЛВ посилюється метаболізм амідопірину, аніліну, холестерину, антипірину, гексеналу, стероїдних гормонів із одночасним пригніченням НАДФН⁺-залежного і аскорбатзалежного ПОЛ, активацією ключових антиоксидантних ферментів.

Зростання метаболізуючої та енергопродукуючої функцій гепатоцитів під впливом НЕЛВ показано і на ультраструктурному рівні. Вірогідно інтенсифікуються процеси мікроциркуляції в досліджуваному органі. Істотно зростає специфічна функція гепатоцитів — посилюється виділення жовчі і екскреція основних її компонентів.

Біостимулювальний вплив на печінку супроводжується також позитивними зрушеннями і неспецифічної резистентності організму (лейкоцитоз, збільшення вмісту всіх форм лейкоцитів, наростання комплементарної активності сироватки крові, стимуляція неіндукованих антигенами механізмів антитілоутворення).

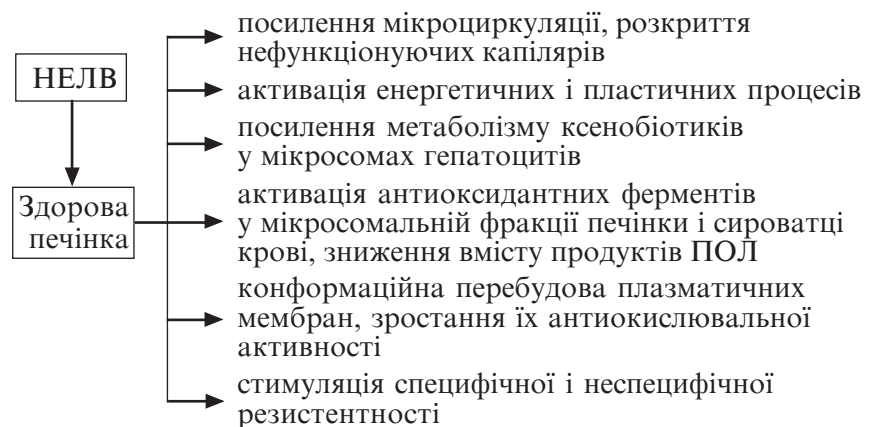


Рисунок. Узагальнена схема дії НЕЛВ на здорову печінку в експерименті

Наведені дані свідчать про те, що НЕЛВ викликає суттєву мобілізацію функціональних резервів гепатоцитів, яка відмічається вже після першого сеансу опромінення. Після п'яти сеансів істотно стимулюється генетичний апарат клітини, що може викликати стійке підвищення функціональної здатності структур печінки. Важливим є факт інтенсифікації мікроциркуляторного русла печінки і розкриття нефункціонуючих капілярів, що цілком узгоджується із загальною стимуляцією функціональної активності органа. Можна припустити, що в даних умовах збільшується потужність печінки щодо утилізації токсинів екзо- і ендогенного походження, підвищується регенераторний потенціал.

Отримані ефекти НЕЛВ з точки зору теорії індивідуальної адаптації можна розцінити як позитивні, оскільки істотно інтенсифікується в гепатоцитах здорових експериментальних тварин мікросомальна монооксигеназна система, специфічно відповідальна за утилізацію ксенобіотиків. Поряд з цим активується один з найпотужніших стреслімітуючих факторів — антиоксидантна ферментна система гепатоцитів. Останнє положення є особливо важливим. Окислюючи гідрофобні молекули чужорідного походження, оксигеназні системи перетворюють їх у полярні, водорозчинні сполуки, які виводяться екскреторними органами з організму [3]. Проте в реакціях гідроксилування окремі ксенобіотики можуть перетворюватися в активні інтермедіати (радикали), які взаємодіють з макромолекулами і можуть пошкоджувати їх. У цьому випадку головним рубежем захисту мембранних структур гепатоцитів, очевидно, виступають антиоксидантні ферменти, які нейтралізують реакції вільнорадикального окислення.

Висновки

Сукупність відхилень функціонального і морфологічного стану печінки здорових тварин під впливом НЕЛВ червоного і

ближнього інфрачервоного діапазону свідчить про зростання потужності систем гепатоцитів, які утилізують ксенобіотики, що може стати вагою передумовою для використання НЕЛВ з метою підвищення резистентності печінки та організму в цілому проти хімічних уражень печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Айтбембетов Б. Н.* Лечение токсического поражения печени при хронической профессиональной фосфорной недостаточности // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1993. — № 12. — С. 51-52.
2. *Активность* цитохромов Р-450 и Р-450h микросом печени и уровень кортикостероидов в крови экспериментальных животных в условиях воздействия физическими факторами / Т. А. Золотарёва, Г. А. Горчакова, В. Л. Коноваленко и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1992. — Т. 114, № 5. — С. 498-500.
3. *Арчаков А. И.* Оксигеназы биологических мембран. — М.: Наука, 1982. — 56 с.
4. *Антиоксическое* действие лазерного излучения на повреждённые СС14 гепатоциты / С. И. Харлампович, А. К. Половский, Д. Д. Машанова, А. А. Древалль // Фармакол. и токсикология. — 1984. — Т. XLVII, № 2. — С. 49-52.
5. *Байбеков И. М., Ворожейкин В. М., Артыков Ш. Н.* Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона на ультраструктуру и пролиферацию клеток печени при экспериментальном гепатите и циррозе // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1992. — Т. 113. — № 4. — С. 424-427.
6. *Биофизика* / Ю. А. Владимиров, Д. И. Рошин, А. Я. Потапенко, А. И. Деев. — М.: Медицина. — С. 52.
7. *Влияние* ИК-лазерного излучения на состояние активности микросомальных окислительных реакций и адренергических структур в печени крыс, подвергшихся ваготомии / Т. А. Золотарёва, Т. И. Олешко, А. С. Ручкина, С. А. Коробов // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. — 1997. — № 1. — С. 39-42.
8. *Влияние* локального лазерного излучения на активность некоторых ферментов обмена глутаминовой кислоты в тканях крыс / А. Т. Пикулев, Т. Н. Зырянова, В. М. Лаврова и др. // Радиобиология. — 1985. — Т. 25, вып. 5. — С. 678-679.
9. *Ворожейкин В. М., Артыков Ш. А., Байбеков И. М.* Влияние лазерного облучения в ИК-диапазоне на структуру печени в норме и при циррозе // Тез. докл. науч.-практ. конф. «Хроническое воспаление и заболевания органов пищеварения». — Ч. 2. — Харьков, 1991. — С. 17.
10. *Гудима А. А.* Особливості впливу низькоенергетичного магнітолазерного випромінювання на показники функціональної активності мікро-

сом печінки в нормі та в умовах токсичного ураження тетрахлоретаном // Эксперим. та клін. фізіологія і біохімія. — 1999. — № 3. — С. 35-39.

11. *Гудима А. А., Смільська І. М.* Роль антиоксидантної системи в механізмі посилення резистентності до дії токсичних факторів під впливом магнітолазерного опромінення // Вісн. наук. досліджень. — 1999. — № 3. — С. 78-80.

12. *Дрижак В. І., Домбрович М. І., Олексій О. П.* Використання низькоенергетичного лазерного випромінювання в клінічній онкології // Там же. — 1998. — № 3-4. — С. 53-55.

13. *Экспериментальное* исследование особенностей антиоксидантного эффекта физических лечебных факторов / Т. А. Золотарёва, А. Я. Олешко, Н. А. Алексеевко, Т. И. Олешко // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. — 2001. — № 2. — С. 30-33.

14. *Золотарёва Т. А.* Действие лазерного излучения на гидроксильную ферментную систему эндоплазматического ретикулума гепатоцитов // Вопр. курортологии, физиотер. и леч. физ. культуры. — 1992. — № 2. — С. 53-55.

15. *Золотарёва Т. А., Олешко Т. И.* Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на активность окислительных реакций в микросомальной фракции печени крыс // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. — 1995. — № 2-3. — С. 37-39.

16. *Золотарёва Т. А.* Перспективы нового направления исследования механизма действия физических лечебных факторов // Матеріали І Нац. конгр. фізіотерапевтів і курортологів України «Фізичні чинники в медичній реабілітації». — Хмельник, 1998. — С. 52-54.

17. *Зміни* жовчовидільної функції печінки під впливом магнітолазерного опромінювання в експерименті / А. А. Гудима, М. А. Андрейчин, М. С. Гнатюк, С. В. Хміль // Мед. реабілітація, курортология, фізіотерапія. — 1998. — № 3. — С. 36-38.

18. *Золотарёва Т. А., Червоненко Б. А.* Экспериментальная физиотерапия — основные направления и возможности // Там же. — 1997. — № 3. — С. 66-71.

19. *Зубкова С. М.* Сравнительный анализ биологического действия микроволн и лазерного излучения // Вопр. курортологии, физиотер. и леч. физ. культуры. — 1997. — № 1. — С. 22-24.

20. *Зубкова С. М.* Участие антиоксидантных систем в адаптивных реакциях организма на действие физических факторов // Там же. — 1996. — № 6. — С. 31-34.

21. *Изучение* влияния на печень полупроводникового ИК-лазера с постоянным магнитным полем / Н. П. Микаелян, И. М. Алиев, И. В. Ступин и др. // Хирургия. — 1989. — № 1. — С. 85-88.

22. *Илларионов В. Е.* Биофизические основы определения допустимых параметров лазерного воздействия в лечебной практике // Вопр. курортологии, физиотерапии и леч. физ. культуры. — 1989. — № 5. — С. 54-56.

23. *Илларионов В. Е.* Основы лазерной терапии. — М.: Респект, 1992. — 123 с.

24. Кисельов В. О., Золотарьова Т. А., Грубнік В. В. Використання лазерного випромінювання для ранньої реабілітації хворих після холецистектомії // Тези доп. 1-ї Подільської наук.-практ. конф. гастроентерол. «Нове у діагностиці та лікуванні захворювань органів травлення». — Вінниця, 1993. — С. 89-90.

25. Козлов В. И., Терман О. А., Лихачёва Л. М. Микроциркуляторное русло печени при лазерном воздействии // Морфология. — 1992. — Т. 102, № 2. — С. 78-85.

26. Комарова Л. И., Алехина С. М. Об информативности некоторых новых биохимических тестов при оценке состояния гепатобилиарной системы у контактирующих с пестицидами // Пестициды и здоровье. — Краснодар, 1989. — С. 91-94.

27. Корочкин И. М., Бабенко Е. В. Механизмы терапевтической эффективности излучения гелий-неонового лазера // Сов. медицина. — 1990. — № 3. — С. 3-8.

28. Крылов О. А. О путях изучения механизма действия лазерного облучения // Вопр. курортологии, физиотер. и леч. физ. культуры. — 1980. — № 6. — С. 1-5.

29. Лазерная и магнитолазерная терапия / Под ред. А. К. Полонского. — М.: ВНИИМИ, 1985. — Вып. 3. — 66 с.

30. Меерсон Ф. З., Пищенко М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.

31. Насибуллин Б. А. Морфофункциональные изменения в печени крыс под воздействием низкоинтенсивного лазерного воздействия различных режимов // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. — 1995. — № 4. — С. 46-49.

32. Общая активность и изоферментный спектр ЛДГ миокарда и печени животных после облучения гелий-неоновым лазером / Е. Н. Мешалкин, В. С. Сергиевский, Л. А. Кремлёва, Л. Н. Русаева // Кровообращение. — 1984. — № 1. — С. 3-6.

33. Олешко А. Я., Олешко Т. И. Влияние ультразвука и низкоинтенсивного лазерного излучения на ак-

тивность микросомальной энзимной системы печени // Матер. I Нац. конгр. физиотерапевтов і курортологів України «Фізичні чинники в медичній реабілітації». — Хмельник, 1998. — С. 59-60.

34. Перспективность исследования стимулирующего действия биофизических факторов на организм в экологическом плане / Н. Г. Самойлов, Л. Г. Кривега, Л. А. Перельгина и др. // Матер. доп. наук. конф. «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини на сучасному етапі». — Полтава, 1996. — С. 346-347.

35. Петрищев Н. И., Михайлова Н. А., Ткаченко С. Б. Использование лазерного излучения для исследования тромборезистивности сосудов // Вестн. АМН СССР. — 1988. — № 2. — С. 77-82.

36. Попов В. И. Воздействие лазерного излучения на митотическую активность гепатоцитов регенерирующей печени // Вопр. курортологии, физиотер. и леч. физ. культуры. — 1980. — № 6. — С. 10-12.

37. Роль ионного обмена в механизме воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения на секреторные органы пищеварительного тракта / Е. Н. Панасюк, Л. Н. Карпенко, А. М. Мороз и др. // Тез. докл. 14 Всесоюз. конф. по физиологии пищеварения и всасывания. — Тернополь; Львов, 1986. — С. 218.

38. Сагалович Е. Е., Зафранская М. М. Система компонента и фагоцитоза в результате воздействия излучения полупроводниковых лазеров / Под ред. Л. Д. Гонды // 3-я науч.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». — Ялта, 1994. — С. 42-43.

39. Самойлов Н. Г. Современное состояние проблемы изучения механизма действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Фотобиология и фотомедицина. — 2000. — Т. 3, № 1-2. — С. 76-83.

40. Самосюк И. З., Лысенюк В. П., Лобода М. В. Лазеротерапия и лазеропунктура в клинической и курортной практике. — К.: Здоров'я, 1997. — 240 с.

41. Состояние клеточно-гумораль-

ных факторов неспецифической резистентности организма при воздействии низкоэнергетического лазерного излучения в эксперименте / Е. Е. Сагалович, В. К. Зубович, И. А. Малевич и др. // Тези доп. 4-ї наук.-практ. конф. «Застосування лазерів в медицині та біології». — К., 1995. — С. 17-18.

42. Состояние системы крови и неспецифической противоиной защиты при внешнем облучении крыс низкоэнергетическим инфракрасным лазером / Л. А. Аполлонова, С. С. Бабаян, А. А. Белопольский и др. // Пат. физиология и эксперим. терапия. — 1996. — № 4. — С. 26-28.

43. Структурно-функціональні зміни плазматичних мембран клітин під впливом лазерного випромінювання / А. В. Параніч, Л. В. Січевська, О. Д. Рошаль та ін. // Фотобіологія і фотомедицина. — 2000. — Т. 3, № 3-4. — С. 94-97.

44. Терапевтическая эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения / А. С. Крюк, В. А. Мостовников, И. В. Хохлов, Н. С. Сердюченко. — Минск: Наука и техника, 1986. — 231 с.

45. Ушаков И. Н., Покровская Л. А., Суворов И. М. Состояние гемодинамики при действии лазерного излучения // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1982. — № 7. — С. 44-45.

46. Федоров Б. Ф. Лазеры. Основы устройства и применения. — М.: ДОСААФ, 1988. — 190 с.

47. Штабський Б. М., Гжегоцький М. Р. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини. — Львів: Видавничий дім «НАУТІЛУС», 1999. — 308 с.

48. Activation of mitochondrial DNA replication by He-Ne laser irradiation / R. A. Vacca, E. Marra, E. Quagliariello, M. Greco // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol. 195, N 2. — P. 704-709.

49. Helium-neon laser irradiation of rat liver mitochondria gives rise to a new subpopulation of mitochondria: isolation and first biochemical characterization / M. Greco, E. Perilino, D. Pastore et al. // J. Photochem. Photobiol. B. — 1991. — Vol. 10, N 1-2. — P. 71-78.

УДК 612.359-017.2-036.8:615.849.19-092.9

М. А. Андрейчин, А. А. Гудима, В. В. Дем'яненко
РОЛЬ НИЗЬКОЕНЕРГЕТИЧНОГО ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ У СТИМУЛЯЦІЇ АДАПТОГЕННИХ РЕАКЦІЙ ЗДОРОВОЇ ПЕЧІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Узагальнено існуючі літературні дані стосовно впливу низкоенергетичного лазерного випромінювання червоного і ближнього інфрачервоного діапазону на морфофункціональний стан здорової печінки в експерименті. Встановлено, що лазерне опромінення печінки супроводжується активацією системи антиоксидантного захисту і мікроциркуляторного русла органа, стимулює геном, енергетичні та синтетичні процеси гепатоцитів. Вірогідно зростає активність микросомальної монооксигеназної системи печінки, підвищується неспецифічна резистентність організму. В цілому зростає функціональна активність печінки, що відбувається за рахунок стимуляції нефункціонуючих гепатоцитів і посилення в них метаболічних і пластичних процесів.

Ключові слова: низкоенергетичне лазерне випромінювання, печінка, резистентність.

UDC 612.359-017.2-036.8:615.849.19-092.9

М. А. Andreichyn, A. A. Gudyma, V. V. Demyanenko
THE ROLE OF LOW-ENERGY LASER RADIATION IN STIMULATION OF ADAPTOGENIC REACTIONS OF A HEALTHY LIVER IN EXPERIMENT

The present work is aimed to generalize all the existing data from literature concerning the problem of low-energy laser of red and infrared radiation influence on morphodynamic state of a healthy liver under the condition of experiment. Laser radiation has been ascertained to be accompanied by activating antioxidant protective and liver's microcirculatory channel systems as well as stimulate energy and synthetical processes in hepatocytes. The activity level of the liver's microsomal monooxygenase system and organism's nonspecific resistance for certain increase.

The present literature data develop a new trend of using low-energy laser radiation as a method to influence on liver's reactivity and its resistance to various unfavorable conditions.

Key words: low-energy laser radiation, liver, resistance.

ИЗУЧЕНИЕ СИСТЕМЫ ТКАНЕВОЙ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРМОБИЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Одесский государственный медицинский университет

Клиническая генетика за последние три десятилетия превратилась в один из наиболее развивающихся разделов современной медицины. Учение о наследственных заболеваниях в рамках каждой медицинской специальности имеет свою специфику.

В 1985 г. Всесоюзным научным обществом ревматологов принята и утверждена новая классификация ревматических болезней, в которой в подрубрике «Врождённые дефекты метаболизма соединительной ткани» наряду с относительно изученными наследственными болезнями Марфана и Элерса — Данлоса появилась новая нозологическая форма — гипермобильный синдром (ГМС) [1]. Эта патология включает в себя увеличение амплитуды одного или нескольких суставов в сочетании с разнообразными изменениями мышечного и опорно-двигательного аппаратов. Заболевание является мало изученным в мире, отечественных научных исследований не было вообще. Несмотря на то, что круг зарубежных научных изысканий в области ГМС в последние десятилетия расширился, на сегодняшний день клинические проявления заболевания изучены недостаточно, этиология точно не установлена, а профилактика и лечение не разработаны вообще.

Первые отечественные исследования по ГМС проведены в Одесском государственном медицинском университете. Они включили в себя достаточно широкий перечень вопросов по причинам формирова-

ния, эпидемиологии, клиническим формам, критериям диагностики, инструментальным и биохимическим проявлениям, лечению. В данной работе представлен один из фрагментов выполненного исследования, касающийся изучения наследственности ГМС.

У большинства исследователей, занимающихся проблемой ГМС, не вызывает сомнения факт его генетической обусловленности. Но, несмотря на это, необходимо подчеркнуть, что изучение наследственности ГМС является весьма непростой задачей, так как до сих пор не известен какой-либо генетический маркер, детерминирующий это заболевание. В связи с этим, целью данного исследования было изучение системы тканевой гистосовместимости больных ГМС по результатам HLA- и DR-типирования.

По степени тяжести ГМС изучаемая группа распределе-

лась следующим образом: лёгкая степень — 13 человек, выраженная степень — 21 человек. Исследовали сублокусы A, B, C, D и DR. HLA-типирование проводили с панелью сыворток Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови, позволяющей открывать 11 антигенов сублокуса A, 22 — сублокуса B, 4 — сублокуса C и 7 — сублокуса DR. Результаты, полученные при исследовании 34 больных ГМС, сравнивались с популяционными исследованиями 267 человек аналогичных рас по материалам [2].

Наибольшая степень ассоциативной связи наблюдается среди антигенов HLA B₈, B₃₅ и DR₁ (результат является статистически достоверным) (таблица). Несколько меньшая ассоциативная связь наблюдалась среди антигенов HLA A₁ и DR₃ (несмотря на недостоверность результатов, отмечается значительная тенденция к увеличе-

Таблица

Встречаемость антигенов локусов A, B и DR у больных ГМС и у здоровых лиц

| Антигены | Частота встречаемости, % | | R |
|-----------------|--------------------------|---------------|-------|
| | Контроль, n=267 | Больные, n=34 | |
| A ₁ | 23,22 | 35,29 | 1,52 |
| A ₂ | 49,06 | 35,29 | |
| A ₃ | 24,34 | 14,71 | 2,77* |
| A ₁₁ | 11,24 | 14,71 | |
| B ₇ | 20,22 | 8,82 | |
| B ₈ | 12,73 | 35,29 | |
| B ₁₅ | 11,61 | 5,8 | |
| B ₁₇ | 8,24 | 5,8 | 2,14* |
| B ₃₅ | 20,60 | 44,12 | |
| DR ₁ | 17,33 | 44,12 | 2,55* |
| DR ₂ | 25,00 | 20,59 | 1,62 |
| DR ₃ | 21,74 | 35,29 | |

Примечание. * — Статистически достоверный результат.

нию ассоциативной связи). Остальные по частоте встречаемости сходны или даже уменьшены по сравнению с контрольной группой (A_2 , A_3 , A_{11} , B_7 , B_{15} , B_{17} и DR_2). Несмотря на то, что распространённость антигена HLA A_2 среди больных ГМС была приблизительно такой же, как антигенов HLA A_1 , B_8 , B_{35} и DR_3 (35,29%), достоверной ассоциативной связи между его встречаемостью и заболеванием мы не обнаружили в связи с наиболее высокой популяционной распространённостью данного антигена (49,06 %).

Обобщая полученные результаты, необходимо подчеркнуть «перспективность» антигенов HLA B_8 , B_{35} и DR_1 как генетических маркеров, детерминирующих ГМС. К сожалению, провести сравнение полученных результатов с аналогичными у нас в стране и за рубежом мы не имеем возможности, так как обнаружили лишь один зарубежный литературный источник [3], в котором автор, ссылаясь на свои неопубликованные данные, упоминал о связи заболевания с антигеном HLA B_{35} при критерии «относительного риска», равном 4,04.

Таким образом, вопрос является малоизученным и требует дальнейших исследований на более многочисленных популяционных группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рабочая классификация и номенклатура ревматических болезней / В. А. Насонова, Н. Г. Гусева, Э. Р. Агабабова, Н. Н. Кузьмина // Ревматология. — 1989. — № 2. — С. 3-10.
2. *A workshop of Marfan syndrome*. 10 June 1989, Farmington, CT, USA // *Med. Genet.* — 1990. — Vol. 27, N 2. — P. 139-140.
3. *Ондрашик М.* Клинико-генетические аспекты ревматических болезней. — М.: Медицина, 1989. — 223 с.

УДК 616.72-007.274-097

Н. А. Золотарева

ИЗУЧЕНИЕ СИСТЕМЫ ТКАНЕВОЙ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРМОБИЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Рассматривается мало изученное в мире и совсем не изученное в нашей стране заболевание — гипермобильный синдром. Известно, что это наследственная патология, но вопросы по типу наследования до сегодняшнего дня остаются открытыми, научной информации о генетических маркерах в литературе нет. С целью поиска генетического маркера склонности к развитию ГМС впервые в Одесском государственном медицинском университете проведено изучение системы тканевой гистосовместимости по результатам HLA- и DR-типирования. Представленные результаты не имеют отечественных аналогов в связи с тем, что вопрос в нашей стране не изучался, источников по изучению этой проблемы в зарубежной литературе не обнаружено.

Ключевые слова: гипермобильный синдром, генетические маркеры.

UDC 616.72-007.274-097

N. A. Zolotariova

THE INVESTIGATION OF TISSUE HYSTOCOMPLIANCE AMONG THE PATIENTS WITH HYPERMOBILE SYNDROME

In this work it is observed the disease which is insufficiently explored in the world and absolutely unstudied in our country — Hypermobile Syndrome. It is known that it is a hereditary disease, but the questions as for the type of inheritance remain open at present; there is no scientific information in the literature about genetic markers. With the aim to find out the genetic marker of the risk of HMS development the investigation of the system of tissue hystocompatibility based on the results of HLA- and DR-typing for the first time was conducted in the Odessa State Medical University. The acknowledged results don't have national analogs because this problem has not been studied in our country and in foreign literature the works on this problem have not been found.

Key words: hypermobile syndrome, genetic markers.

УДК 612.13:546.172.6.31

А. А. Мойбенко, *акад. НАН України, д-р мед. наук,*
В. Б. Павлюченко, *канд. биол. наук, В. В. Даценко*

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РЕФЛЕКТОРНОЙ САМОРЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Институт физиологии им. акад. А. А. Богомольца

Со времени открытия регуляторной роли эндотелийзависимого расслабляющего фактора, идентифицированного вскоре как оксид азота, последовал большой поток экспериментальных и клинических исследований, в которых показаны многочисленные пути регуляторного и патогенного воздействия этого простого газообразного вещества на самые различные функции организма [1–7].

Исследования оксида азота первоначально не были связаны с регуляцией функций нервной системы, но в последние десятилетия было показано, что это вещество принимает активное участие в механизмах нервного контроля целого ряда важнейших функций организма, и в частности, кровообращения [8–10]. В настоящее время установлено, что оксид азота способен изменять электрическую активность нейронов, влиять за счет модулирующего эффекта на синтез и секрецию нейронами различных медиаторов, например, дофамина, серотонина, ацетилхолина и др. [11–13].

В организме животных оксид азота синтезируется из аминокислоты L-аргинина путем двухстадийной реакции ферментативного окисления его гуанидиновой группы с образованием в качестве промежуточного продукта L-гидроксиаргинина. Реакция гидроксилирования ускоряется кофактором тетрагидробиоптеринном, является кальций-кальмо-

дулинзависимой. На следующей стадии реакции стехиометрически образуется L-цитруллин и $\cdot\text{NO}$ в свободнорадикальной форме [14]. Оксид азота действует как функционально связующий фактор между эндотелиальными и гладкомышечными клетками, а также между центральными нейронами [15–17].

Этот факт отражен в существовании трех различных изоформ NOS. Первый тип — nNOS (нейрональная конститутивная), катализирующая синтез $\cdot\text{NO}$ в нейронах под влиянием глутамата и отвечающая за кальцийзависимое высвобождение $\cdot\text{NO}$ [18]. Второй тип — iNOS (индуцибельная) изоформа фермента, которая преимущественно содержится в макрофагах, гладкомышечных клетках сосудов, микроглии, гепатоцитах; она в основном синтезирует $\cdot\text{NO}$ после ее активации цитокинами [14; 19]. И третий тип — eNOS (эндотелиальная конститутивная), синтезирующая $\cdot\text{NO}$ в эндотелиальных клетках сосудов под влиянием ацетилхолина, брадикинина, а также изменения давления и потока крови в сосудах [11; 19]. Эти ключевые ферменты оксида азота обладают различными свойствами: конститутивные (тип 1 и 3) обеспечивают синтез оксида азота в течение секунд; активация фермента осуществляется, как правило, через сопряжение лиганд-рецептор на поверхности клеток и зависит от наличия ионов кальция и кальмодулина [20]. С другой стороны, для сти-

муляции типа 2 NOS требуется несколько часов или суток, но повышенный биосинтез оксида азота может поддерживаться достаточно длительное время [21; 22].

Известно, что одним из основополагающих механизмов деятельности нервной системы является процесс передачи нервного импульса и сопряженное с ним действие вторичных мессенджеров, осуществляющих передачу сигналов от одних нейронов к другим (или к клеткам других тканей), а также внутри одних и тех же нейронов. В разных отделах центральной и периферической нервной системы эти функции реализуются при участии нейромедиаторов — норадреналина, дофамина, ацетилхолина, глутамата и др. Как правило, эти вещества депонируются в специфических гранулах и выделяются из нервных окончаний особым образом (чаще всего по механизму экзоцитоза).

Оксид азота, с одной стороны, соответствует трем основным критериям нейротрансмиттера и/или вторичного мессенджера: наличие синтезирующих $\cdot\text{NO}$ ферментов в соответствующих нейронах, способность к воспроизведению эффектов стимуляции соответствующих нервов, блокирование этих эффектов путем ингибирования биосинтеза ферментов [23; 24]. В то же время, по ряду признаков $\cdot\text{NO}$ отличается от известных нейромедиаторов: во-первых, это молекула газа и простой радикал, легко образу-

ший ковалентные связи, действие его не обусловлено наличием специфических рецепторов в мембране, он не резервируется в синаптических пузырьках, а находится, в основном, в цитоплазме. Ввиду нестабильности и высокой диффузионной способности •NO в противоположность обычным нейротрансмиттерам не может высвободиться или подвергаться обратному захвату пресинаптическими окончаниями из синаптической щели при участии известных регуляторных механизмов, его переход в соседние клетки осуществляется путем диффузии [14; 25].

Первые доказательства возможной физиологической роли •NO в нервной передаче были получены в экспериментах *in vitro*, где было показано выделение •NO в клетках мозжечка крыс в ответ на стимуляцию N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов с помощью глутамата [26]. Кроме того, было показано, что оксид азота может выделяться в адвентицию сосудов из нервных окончаний, вызывая релаксацию сосудистых гладких мышц. Такие «нитроергические» нервы (ранее называемые «нехолинергическими», «неадренергическими») могут влиять на гладкие мышцы сосудов мозга, брыжечной артерии [27–29]. Хотя некоторыми исследованиями показаны NOS-иммунореактивные волокна в периферических артериях [30], эти результаты неоднозначны, и роль нитроергических нервов в регуляции тонуса в других отделах системного артериального русла окончательно не выяснена.

Вместе с тем, накапливаются данные, которые позволяют предполагать существенную роль оксида азота в модуляции как парасимпатического, так и симпатического эффекторного контроля сердечно-сосудистой системы [31; 32]. Наличие NO-синтазы в пресинаптических нейронах, специфического Са-опосредованного механизма

индукции синтеза и выделения •NO, а также существование специфических внутриклеточных путей передачи сигнала (растворимой формы гуанилатциклазы и АДФ-рибозилтрансферазы) позволяет все же рассматривать NO-эргическую передачу как нейромедиаторную и функционально значимую [33–35].

Следует отметить, что синтез •NO в нервных структурах происходит как в теле нейрона, так и в периферических аксонных терминалях, что было показано с помощью электронно-иммуноцитохимических исследований [36; 37]. Выделение •NO в ответ на стимуляцию неадренергических, нехолинергических нервов (NANC), относящихся, в основном, к нервам желудочно-кишечного тракта, установлено в ряде работ, где показано, что выделение вазорелаксирующих веществ в ответ на электрическую стимуляцию NANC уменьшалось при угнетении синтеза •NO и потенцировалось L-аргинином и супероксиддисмутазой [38–40].

NOS-активность обнаруживается также в субпопуляции интракардиальных нейронов в культуре [41]. Исследованиями *in situ* было установлено, что NOS-содержащие нейроны представлены в субэпикардальных и интраатриальных ганглиях сердца [42; 43]. NOS-положительные нейрональные волокна представлены в коронарном и легочном сосудистом русле, в предсердиях, особенно в синоатриальной и атриоventрикулярной областях; в то же время, они достаточно редки в желудочках сердца [40]. Это в принципе соответствует распределению холинергических нейронов в сердце. Вместе с тем, тот факт, что NOS-содержащих нейронов в сердце все же относительно немного [42], позволяет полагать наличие более существенной связи •NO с экстракардиальной нервной системой, а не с внутрисердечной. Это представление под-

крепляется данными о локализации nNOS в *g. nodosum*, где расположены первичные афферентные нейроны блуждающего нерва, ответственные за реализацию большинства вагусноопосредованных как кардиогенных, так и вообще висцеральных рефлексов [44; 45].

При исследовании воздействия •NO на уровне центральных структур было показано, что микроинъекция донора •NO нитропруссиды натрия или билатеральный микродиализ спинно-мозговой жидкости, насыщенной •NO, в паравентрикулярное ядро гипоталамуса приводят к уменьшению системного кровяного давления, но не изменяют частоты сердечных сокращений у крыс под наркозом [51]. А ингибиторы NOS, в частности N-метил-L-аргинин, при введении в большую цистерну мозга, напротив, активируют симпатическую нервную систему, вызывая усиление симпатической импульсации, сужение сосудов и повышение системного артериального давления [52]. Поэтому можно согласиться с мнением [46], что •NO может принимать участие в центральной регуляции кровообращения, в частности, угнетая активность центральных симпатозовозбуждающих нейронов, осуществляющих нисходящий контроль симпатических преганглионарных нейронов спинного мозга.

Вместе с тем, есть сведения о зависимости эффекта •NO на кровообращение от места его аппликации в центральные структуры [47]. Введение нитропруссиды натрия в каудальную часть вентральных отделов продолговатого мозга у кошек увеличивает симпатическую активность и повышает артериальное давление, а введение в ростральную часть приводит к снижению артериального давления, угнетению активности почечного симпатического нерва.

Как полагают [47], взаимодействие оксида азота с нерв-

ными структурами происходит и на уровне NTS, что может предопределять его включение в формирование центральнозамыкающихся рефлексов саморегуляции кровообращения [48].

Тем не менее, следует отметить, что вопрос о включении системы оксида азота в формирование рефлекторных реакций нельзя считать однозначно решенным. В недавних работах Тальман (1997) вообще поставил под сомнение роль нитроксидагических механизмов в центральной регуляции кровообращения [49]. Микроинъекция концентрированного раствора $\bullet\text{NO}$ или доноров $\bullet\text{NO}$ в NTS в этих экспериментах на крысах либо не вызывала никаких кардиоваскулярных реакций, либо только слабые депрессорные реакции. По мнению автора, S-нитрозоцистеин, а не оксид азота, может быть межнейронным мессенджером кардиоваскулярных нейронов в NTS. Следует подчеркнуть, что эти результаты были получены в экспериментах на крысах, тогда как практически все данные, изложенные выше, получены, в основном, в экспериментах на собаках и кошках. Противоречивые результаты некоторых работ о роли NO в реализации барорецепторных рефлексов также были получены в экспериментах на мелких животных других видов (крысы, кролики, хорьки) [50–52]. Возникло представление о возможности видовых различий включения системы оксида азота в центральную регуляцию кровообращения. Морфологические исследования с использованием маркера NOS — NADPH-диафоразы, проведенные на различных животных, в известной степени послужили подтверждением этого предположения [53–57]. Вариабельность распределения плотности NOS в различных областях мозга может быть в определенной мере связана с модуляцией симпатических функций оксидом азота у разных видов животных. Кро-

ме того, предполагается, что локальная концентрация $\bullet\text{NO}$ может детерминироваться не только межвидовыми различиями, но и возрастом и состоянием животных [54].

Второй точкой приложения модулирующего действия $\bullet\text{NO}$ является угнетение симпатической передачи на уровне нервных окончаний на гладкомышечных клетках сосудов. Было установлено, что после ингибирования биосинтеза $\bullet\text{NO}$ (с помощью L-NAME) вазоконстрикция периферических сосудов, вызванная активацией симпатических нервов, проявлялась в большей мере [58]. Причем точкой приложения, где $\bullet\text{NO}$ осуществляет угнетающий эффект на симпатическую активность, является именно зона локализации нервных окончаний на сосудистых гладкомышечных клетках, поскольку соотношение между пре- и постганглионарной активностью симпатических нервов в условиях блокады не изменялось.

Что касается роли $\bullet\text{NO}$ в реализации рефлекторных реакций с различных рецепторных зон и, в частности, рефлексогенной зоны сердца и синокаротидной зоны, то эти вопросы чрезвычайно мало исследованы.

Есть лишь одиночные работы, результаты которых позволяют считать, что в развитии холинергической дилатации коронарных сосудов при каротидном хеморефлексе, системном введении вератрина (рефлекс Бекольда) может принимать участие система оксида азота [59–62].

В то же время, практически отсутствуют данные об участии оксида азота в развитии вазомоторных реакций при развитии кардиогенных депрессорных и прессорных рефлексов в условиях непосредственного раздражения рецепторов сердца, а данные об участии NO в реализации синокаротидных барорефлексов чрезвычайно противоречивы [63; 64].

Нами впервые в условиях острых экспериментов на наркотизированных собаках без вскрытия грудной клетки с использованием метода катетеризации и аутоперфузии коронарных и периферических сосудов было установлено, что блокада $\bullet\text{NO}$ приводит к уменьшению или исчезновению вазодилаторных реакций коронарных и периферических (бедренных) сосудов при рефлексе Бекольда — Яриша (активация сердечных рецепторов внутрикоронарным введением вератрина — рис. 1, 2), а также при адренергической стимуляции сердца [65]. Известно, что адренергическая стимуляция сердца приводит к рефлекторной дилатации периферических сосудов вследствие усиления сократительной активности миокарда. Поскольку этот рефлекс, как полагают [66], создает определенный баланс между сердечным выбросом и тонусом периферических сосудов, а блокада продукции оксида азота при адренергическом усилении сократительной активности практически полностью исключает периферическую вазодилатацию, следует думать, что NO-зависимые рефлекторные механизмы, видимо, играют существенную роль в рефлекторной саморегуляции кровообращения, опосредованной включением кардиогенных рефлексов, в частности, вагусной природы.

Аналогичную роль, по-видимому, играет система оксида азота в реализации кардиогенных рефлексов и саморегуляции кровообращения при остром поражении миокарда ишемического генеза. Как известно, развитие острого очагового поражения миокарда при внезапной окклюзии одной из ветвей левой коронарной артерии приводит к возникновению асинергии сокращений миокарда, раздражению механорецепторов (рецепторов растяжения) сердца и возникновению реакций, которые реализуются как

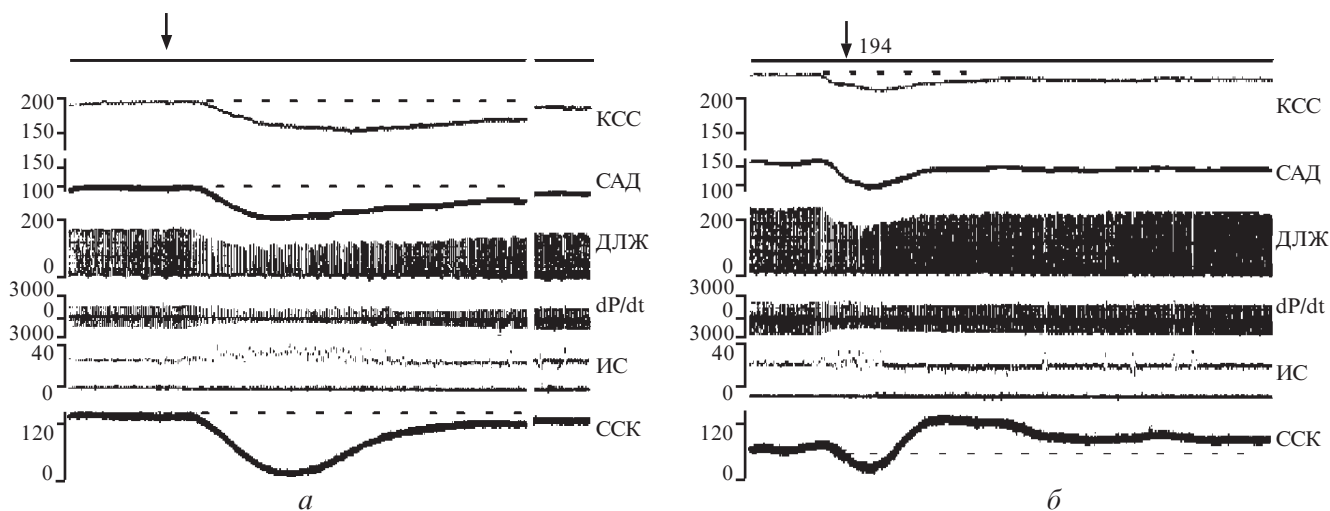


Рис. 1. Кардиогенный рефлекс на внутривенное введение вератрина (5 мкг): а — контроль; б — после ингибирования продукции оксида азота с помощью L-NNA (50 мг/кг внутривенно)

Сверху вниз: ометка времени (1 с); КСС — коронарное сосудистое сопротивление, мм рт. ст.; САД — системное артериальное давление, мм рт. ст.; ДЛЖ — давление в левом желудочке сердца, мм рт. ст.; dP/dt — первая производная давления в левом желудочке, мм рт. ст. · с⁻¹; ИС — индекс сократимости миокарда, с⁻¹; ССК — сопротивление сосудов конечности, мм рт. ст. Стрелками обозначен момент введения вератрина.

вагосимпатический депрессорный и симпато-симпатический (псевдоафферентный) прессорный рефлекс. В последние годы в развитии этого рефлекса предполагают участие простаноидов [67]. В условиях сохранения целостности блуждающих нервов, как правило, имеет место рефлекторное снижение артериального давления, расширение периферических сосудов и умеренно выраженная брадикардия, а после ваготомии преобладают констрикторные реакции и стимуляция работы сердца симпатического происхождения [68].

Вагосимпатический рефлекс при ишемии миокарда рассматривается как компенсаторный, уменьшающий нагрузку на пораженное сердце. Как было впервые показано в наших экспериментах, ингибирование продукции NO с помощью системного блокатора NOS — L-NNA (30 мг/кг внутривенно) интенсивно уменьшает периферическую рефлекторную вазодилатацию и снижение системного артериального давления при внезапном прекращении кровотока в одной из ветвей левой коронарной артерии (рис. 3). Более того, в тех случаях, когда депрессорный рефлекс при внезапной окклюзии

коронарной артерии был слабо выражен, блокада образования NO сопровождалась значительным вазоконстрикторным эффектом адренергической (симпатической) природы.

Последний эффект мог быть обусловлен либо усилением афферентного потока импульсов по симпатическим нервам после блокады продукции NO, либо усилением эфферентных симпатических посылок к сердцу и сосудам в результате растормаживания этих влияний на уровне центральных нервных структур, либо ослаблением периферических эндотелиальных механизмов расширения сосудов.

С нашей точки зрения, наиболее вероятными являются механизмы усиления эфферентных влияний симпатической природы после блокады продукции NO. В пользу этого свидетельствуют результаты экспериментов с раздражением истинных хеморецепторов сердца с помощью малых доз серотонина. Прессорный рефлекс при этом реализуется через афферентное звено в вагусе и эфферентное — в симпатическом нерве [69]. В наших опытах было показано, что этот рефлекс усиливается после блокады продукции NO. Таким об-

разом, следует считать, что симпатические эффекты на сосуды после блокады продукции NO усиливаются вне зависимости от природы афферентного звена рефлекса (симпатического или парасимпатического). Для окончательного выяснения NO-опосредованных механизмов модуляции рефлекторных симпатических сосудистых реакций необходимы дальнейшие исследования.

Обсуждая возможные механизмы компенсации нарушений деятельности сердца при ишемии миокарда, следует особо отметить описанные нами NO-эргические расширительные реакции в неишемизированных зонах миокарда, которые, безусловно, улучшают кровообращение ишемически пораженного сердца [70]. Эти реакции ингибировались после блокады продукции NO.

Что касается участия системы оксида азота в реализации рефлекторных вазомоторных реакций с других рефлексогенных зон, в частности, с барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты, то, как было отмечено, данные по этому поводу чрезвычайно противоречивы.

В экспериментах на кроликах и кошках с регистрацией

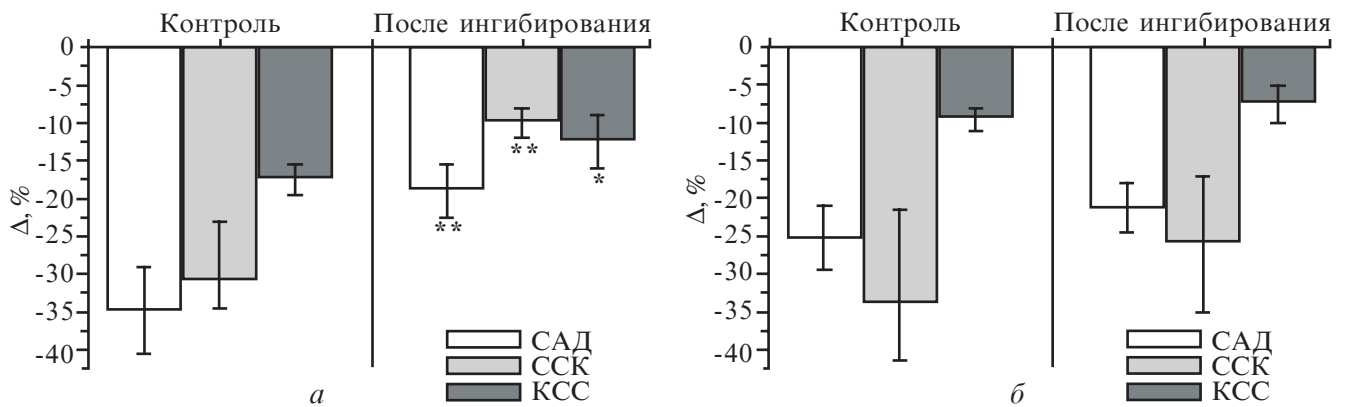


Рис. 2. Влияние системного ингибирования NOS на развитие депрессорных кардиогенных при внутривенном введении 5 мкг вератрина (а) и синокаротидных при повышении давления в изолированных каротидных синусах (б) рефлексов у собак: САД — системное артериальное давление; ССК — сопротивление сосудов конечности; КСС — коронарное сосудистое сопротивление

Примечание. * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$.

активности синусового нерва было показано умеренное тормозящее влияние оксида азота на разряды в синусовом нерве при изменениях внутрисинусного среднего давления в пределах физиологических колебаний (70–150 мм рт. ст.), что документировалось смещением кривой давление-активность вправо [71; 72]. Блокада образования оксида азота с помощью L-NNA при введении блокатора в околосинусные ткани или в *a. lingualis* не влияла на импульсную активность нерва каротидного синуса.

Минимальное влияние модуляции синтеза $\bullet\text{NO}$ на барорефлекторную регуляцию артери-

ального давления (рефлексы с каротидного синуса) показано у кроликов и крыс [73–74]. По данным [75], ингибирование продукции $\bullet\text{NO}$ в центральных структурах у кроликов не отражалось на степени рефлекторного торможения симпатической активности в ответ на ступенчатое повышение давления в каротидном синусе, однако ускоряло адаптацию этой импульсации к постоянно повышенному давлению в каротидных синусах. Таким образом следует полагать, что эндогенный $\bullet\text{NO}$ в стволе мозга ослабляет адаптационные реакции барорефлекторной регуляции давления. С другой стороны, по

данным [76], $\bullet\text{NO}$ заметно влияет на барорецепторную регуляцию симпатической активности у кроликов.

Результаты наших экспериментов с воспроизведением барорецепторного (синокаротидного) рефлекса у собак и крыс показали, что блокада NO синтаз (как eNOS, так и nNOS) существенно не влияет на рефлекторные реакции с рецепторов каротидных синусов (см. рис. 2). Можно было лишь отметить некоторое ослабление депрессорной фазы рефлекса у крыс при введении нейронального блокатора 7-NI [77]. Есть ряд работ, в которых имеются данные о возможности влияния на

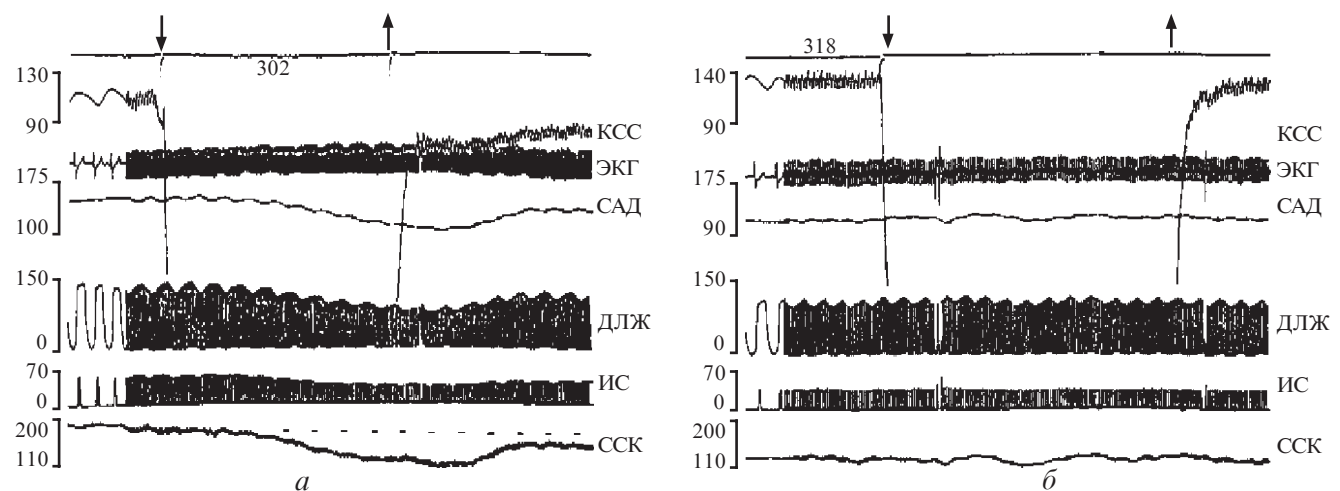


Рис. 3. Кардиогенный рефлекс при развитии кратковременной острой ишемии миокарда: а — контроль; б — после системного ингибирования NOS с помощью L-NNA (50 мг/кг внутривенно)

Сверху вниз: ометка времени (1 с); КСС — коронарное сосудистое сопротивление, мм рт. ст.; САД — системное артериальное давление, мм рт. ст.; ДЛЖ — давление в левом желудочке сердца, мм рт. ст.; ИС — индекс сократимости миокарда, с^{-1} ; ССК — сопротивление сосудов конечности, мм рт. ст.; ↓ — начало ишемии, ↑ — реперфузия.

барорефлекторную чувствительность при быстрых изменениях артериального давления оксида азота, который синтезируется в мозге нейрональной NOS [78; 79]. Тот факт, что оксид азота может принимать участие в срочной (short term) регуляции артериального давления, в определенной мере меняет представления о барорефлекторном механизме регуляции как единственном, контролирующем краткосрочную изменчивость давления. Если происходит резкое увеличение давления и кровотока, то оно будет приводить к увеличению напряжения сдвига (shear stress) в эндотелиальной стенке. В свою очередь, это приводит к быстрому образованию оксида азота из L-аргинина. Выделение оксида азота расслабляет резистивные сосуды, снижая тем самым давление. Эта цепочка последовательных процессов составляет систему обратной связи, действующую в том же направлении, что и барорефлексы, т. е. shear stress-зависимое выделение оксида азота может быть важным механизмом для буфера артериальному давлению, более быстрым, но все же менее мощным, чем артериальные барорефлексы [41; 80; 81]. Вероятно, система оксида азота по отношению к функциям барорефлекторных рефлексогенных зон является скорее локальной системой регуляции давления, чем модулирующей барорефлекторные реакции.

Важнейшей особенностью участия системы оксида азота в рефлекторной саморегуляции кровообращения является зависимость степени этого участия от вида животного и, по-видимому, от типа регуляции физиологических функций. Если у крупных животных (собак) кардиогенные рефлексы в значительной степени модулируются системой оксида азота (депрессорные рефлексы ингибируются, а прессорные активируются при системной блокаде

продукции оксида азота), то у мелких животных (крыс) депрессорные кардиогенные рефлексы, напротив, активируются или, по крайней мере, не изменяются при системном угнетении продукции NO . Это показано как в наших исследованиях [65; 82], так и в экспериментах других авторов [83; 84]. Ослабление кардиогенных депрессорных рефлексов у крыс в наших экспериментах наблюдалось только после избирательной блокады нейрональной NOS (nNOS) с помощью 7-нитроиндазола (рис. 4). Одним из вероятных объяснений видовых отличий реакций может быть различная степень участия разных отделов вегетативной нервной системы в рефлекторной регуляции кровообращения. Преобладание тонуса парасимпатической нервной системы в исходном состоянии организма предопределяет более значимое участие системы оксида азота и, напротив, у животных с преобладанием симпатической нервной системы это участие выражено слабее. Кроме того, можно также предположить, что для одних животных (собаки, кошки) более значимым фактором регуляции является активация eNOS, тогда как у животных с более высоким уровнем адренергических влияний (крысы, кролики, мыши) ведущую роль в регуляции играет именно nNOS.

Эти же аргументы в определенной степени относятся и к развитию вазомоторных рефлексов с различных рецепторных зон. В тех случаях, когда в реализации вазомоторного рефлекса принимает участие блуждающий нерв, участие системы оксида азота, по-видимому, максимально. Именно поэтому столь очевидны торможение коронарных вазодилаторных реакций, возникающих в ответ на прямое и рефлекторное возбуждение блуждающего нерва при активации хеморецепторов каротидного синуса и

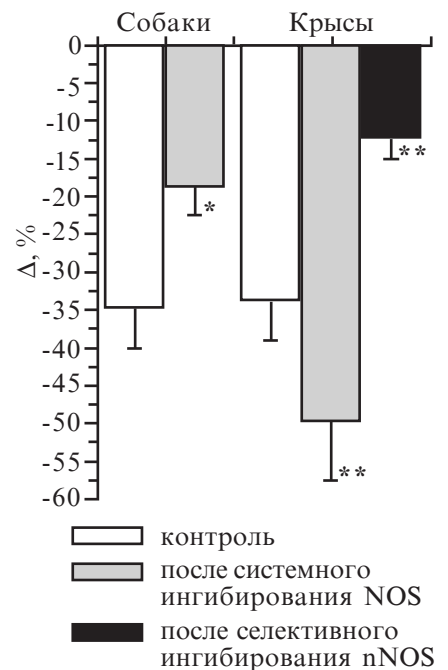


Рис. 4. Влияние ингибирования NO-синтаз на величину рефлекторного падения системного артериального давления у собак и крыс при введении вератрина

Примечание. * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$.

раздражении рецепторов сердца в условиях блокады продукции оксида азота

Однако окончательное решение вопроса о механизмах модулирующего влияния системы NO в реализации рефлексов саморегуляции кровообращения у различных животных требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Furchgott R., Zawadzky J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. — 1980. — Vol. 288, N 5789. — P. 373-376.
2. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology // Pharmacol. Rev. — 1991. — Vol. 43, N 2. — P. 109-142.
3. Loscalzo J., Vita J. Nitric Oxide and Cardiovascular system // Cont. Card. — 2001. — Vol. 4.
4. Persson P. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction // Physiol. Rev. — 1996. — N 76 (1). — P. 193-244.
5. Kojda G., Kottenberg K. Regulation of basal myocardial function by NO // Cardiovasc. Res. — 1999. — N 41. — P. 514-523.
6. Зозуля Ю., Сенько Л. Мультифункциональность и метаболизм оксида азота в центральной нервной системе // Журн. АМН Украины. — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 3-25.

7. Calver A., Collier J., Vallance P. Nitric oxide and cardiovascular control // *Exp. Physiol.* — 1993. — N 78. — P. 303-326.
8. Endothelial cells as mediators of vasodilation of arteries / R. Furchgott, P. Cherry, J. Zawadsky, D. Jothianandan // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1984. — N 6, Suppl. 2. — P. 336-343.
9. Zanzinger J. Role of nitric oxide in the neural control of cardiovascular function // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — N 43. — P. 639-649.
10. Kelly R., Balligand J., Smith T. Nitric oxide and cardiac function // *Circ. Res.* — 1996. — N 79. — P. 363-380.
11. Ignarro L. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication // *Hypertension Dallas.* — 1990. — N 16. — P. 477-483.
12. Bredt D., Hwang P., Snyder S. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide // *Nature.* — 1990. — N 347. — P. 768-770.
13. Lowenstein C., Snyder S. Nitric oxide, a novel biological messenger // *Cell.* — 1992. — N 70 (Suppl. 5). — P. 705-707.
14. Раевский К. С. Оксид азота — новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы // *Бюл. эксперимент. биол. мед.* — 1997. — № 123, 5. — С. 484-490.
15. Furchgott R., Vanhoutte P. Endothelium-derived relaxing and contracting factors // *FASEB J.* — 1989. — N 3. — P. 2007-2018.
16. Snyder S. Nitric oxide and neurons // *Curr. Neurobiol.* — 1992. — N 2. — P. 323-327.
17. Ignarro J. Endothelium — derived nitric oxide actions and properties // *FASEB J.* — 1989. — N 3. — P. 31-36.
18. Bredt D., Snyder S. Nitric oxide a novel neuronal messenger // *Neuron.* — 1992. — Vol. 8, N. 1. — P. 3-11.
19. Cytokine-inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in cardiac myocytes / J. Balligand, D. Ungureanu-Longrois et al. // *J. Biol. Chem.* — 1994. — N 269. — P. 27580-27588.
20. Calmodulin-dependent endothelium derived relaxing factor / nitric oxide synthase activity is present in the particulate and cytosolic fractions of bovine aortic endothelial cells / U. Forstermann, J. Pollock et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1991. — N 88. — P. 1788-1792.
21. Andrew P., Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — N 43. — P. 521-531.
22. Меньшикова Е., Зенков Н., Реутов В. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях // *Биохимия.* — 2000. — № 65, 4. — С. 485-503.
23. Rand M., Li C. Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: Nature of transmitter and mechanism of transmission // *Ann. Rev. Physiol.* — 1995. — N 57. — P. 659-682.
24. Dawson T., Dawson V., Snyder S. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide // *Ann. Neurol.* — 1992. — N 32. — P. 297-311.
25. Forstermann U. Biochemistry and molecular biology of nitric oxide synthases // *Arzneimittelforschung.* — 1994. — Vol. 44, N 3A. — P. 402-407.
26. Garthwaite J., Charles S., Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain // *Nature.* — 1988. — N 336. — P. 385-388.
27. Nitric oxide synthase immunoreactive nerve fibers in dog cerebral and peripheral arteries / K. Yoshida, T. Okamura, H. Kimura et al. // *Brain Res.* — 1993. — N 629. — P. 67-72.
28. Subcellular localization of nitric oxide synthase in the cerebral ventricular system, subfornical organ, area postrema and blood vessels of the rat brain / J. Rodrigo, V. Riveros-Moreno, M. Bentura et al. // *J. Comp. Neurol.* — 1997. — N 378. — P. 522-534.
29. Yoshida K., Okamura T., Toda N. Histological and functional studies on the nitrooxidergic nerve innervating monkey cerebral, mesenteric and temporal arteries // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1994. — N 65. — P. 351-359.
30. Immunohistochemical demonstration of nitric oxide synthase in the peripheral autonomic nervous system / S. Ceccatelli, J. Lundberg, X. Zhang et al. // *Brain Res.* — 1994. — N 656. — P. 381-395.
31. Chowdhary S., Townsend J. Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic function // *Clin. Sci.* — 1999. — N 97. — P. 5-17.
32. Conlon K., Kidd C. Neuronal nitric oxide facilitates vagal chronotropic and dromotropic actions on the heart // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 1999. — N 75. — P. 136-146.
33. Bachyrita P. Nonsynaptic diffusion neurotransmission (NDN) in the brain // *Neurochem Intern.* — 1993. — N 23. — P. 297-318.
34. Angaard E. Nitric oxide: mediator, murderer and medicine // *Lancet.* — 1994. — N 343. — P. 1199-1206.
35. Sanders K., Ward S. Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission // *Am. J. Physiol.* — 1992. — N 262. — P. 379-392.
36. Ultrastructural localization of nitric oxide synthase immunoreactivity in guinea-pig enteric neurons / L. Llewellyn-Smith, M. Song, D. Costa et al. // *Brain Res.* — 1992. — N 577. — P. 337-342.
37. Kummer W., Mayer B. Nitric oxide synthase-immunoreactive axons innervating the guinea-pig lingual artery. An ultrastructural immunohistochemical study using elastic brightfield imaging // *Histochemistry.* — 1993. — N 99. — P. 175-179.
38. Nitric oxide as an inhibitory nonadrenergic non-cholinergic neurotransmitter / H. Bult, G. Boeckxstaens, P. Pelckmans et al. // *Nature.* — 1990. — N 345. — P. 346-347.
39. Release of nitric oxide upon stimulation of non-adrenergic non-cholinergic nerves in the rat gastric fundus / G. Boeckxstaens, P. Pelckmans, J. Bogers et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1991. — N 256. — P. 441-447.
40. Grozdanovic Z., Bruning G., Baumgarten H. Nitric oxide — a novel autonomic neurotransmitter // *Acta Anat.* — 1994. — N 150. — P. 16-24.
41. Nitric oxide synthase immunoreactivity and NADPH — diaphorase activity in a subpopulation of intrinsic neurons of the guinea-pig heart / C. Hassall, M. Saffrey, A. Betai et al. // *Neurosci. Lett.* — 1992. — N 143. — P. 65-68.
42. Nitric oxide synthase in cardiac nerve fibers and neurons of rat and guinea-pig heart / L. Klimaschewski, W. Kummer, B. Mayer et al. // *Circ. Res.* — 1992. — N 71. — P. 1533-1537.
43. Tanaka K., Hassall C., Burnstock G. Distribution of intracardiac neurones and nerve terminals that contain a marker for nitric oxide, NADPH-diaphorase in the guinea-pig heart // *Cell Tissue Res.* — 1993. — N 273. — P. 293-300.
44. Localization of NADPH-diaphorase-containing neurons in sensory ganglia of the rat / Y. Aimi, M. Fujimura, S. Vincent et al. // *J. Comp. Neurol.* — 1991. — N 306. — P. 382-392.
45. Krukoff T. Central actions of nitric oxide in regulation of autonomic functions-Brain // *Res. Reviews.* — 1999. — N 30. — P. 52-65.
46. N^G-Methyl-L-arginine, an inhibitor of L-arginine-derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity in vivo — a role for nitric oxide in the central regulation of sympathetic tone / I. Sakuma, H. Togashi, M. Yoshioka et al. // *Circ. Res.* — 1992. — N 70, 3. — P. 607-611.
47. Zanzinger J., Czachurski J., Sellar H. Inhibition of basal and reflex-mediated sympathetic activity in the RVLM by nitric oxide // *Am. J. Physiol.* — 1995. — N 268. — P. 958-962.
48. Inhibition of nitric oxide formation in the nucleus tractus solitarius increases renal sympathetic nerve activity in rabbits / S. Harada, S. Tokunaga, M. Momohara et al. // *Circ. Res.* — 1993. — N 72. — P. 511-516.
49. Talman W. The myth of nitric oxide in central cardiovascular control by the nucleus tractus solitarius // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 1997. — N 30, 4. — P. 515-520.
50. Cardiovascular effects of nitric oxide in the brain stem nuclei of rats / C. Tseng, H. Liu, L. Lin et al. // *Hypertension.* — 1996. — N 27. — P. 36-42.
51. Togashi H., Sakuma I., Yoshioka M. A central nervous system action of nitric oxide in blood pressure regulation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1992. — N 262. — P. 343-347.
52. Liu J., Murakami H., Zucker I. Effect of NO on baroreflex control of heart rate and renal activity in conscious rabbits // *Am. J. Physiol.* — 1996. — N 270. — P. 1361-1370.
53. Conlon K., Collins T., Kidd S. The role of nitric oxide in the control by the vagal nerves of the heart of the ferret // *Experim. Physiol.* — 1998. — N 83. — P. 469-480.
54. Zanzinger J., Sellar H. Species differences in the distribution of nitric oxide synthase in brain stem regions that regulate sympathetic activity // *Brain Res.* — 1997. — N 764. — P. 265-268.

55. Mizukawa K., Vincent P., McGeer E. Distribution of reduced nicotinamid-adenine-dinucleotide-phosphate diaphorase-positive cells and fibers in the cat central nervous system // *J. Comp. Neurol.* — 1989. — N 279. — P. 281-311.
56. Blottner D., Grozdanovic Z., Gosrau R. Histochemistry of nitric oxide synthase in the nervous system // *Histochem. J.* — 1995. — N 27. — P. 785-811
57. Liu Y., Ding B., Qin J. The distribution and origin of axon terminals with NADPH diaphorase activity in the nucleus of solitary tract of the rat // *Neurosci. Lett.* — 1994. — N 171. — P. 70-72.
58. Zanzinger J., Czachurski J., Seller H. Inhibition of sympathetic vasoconstriction is a major principle of vasodilation by nitric oxide in vivo // *Circ. Res.* — 1994. — N 75, 6. — P. 1073-1077.
59. Umans J., Levi R. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure // *Ann. Rev. Physiol.* — 1995. — N 57. — P. 771-779.
60. Broten T., Miyashiro J., Moncada S. Role of endothelium-derived relaxing factor in parasympathetic coronary vasodilation // *Am. J. Physiol.* — 1992. — N 262. — P. 1579-1584.
61. Role of EDRF/NO in parasympathetic coronary vasodilation following carotid chemoreflex activation in conscious dogs / W. Shen, M. Ochoa, X. Xu et al. // *Am. J. Physiol.* — 1994. — N 267. — P. 605-613.
62. Selective impairment of vagally mediated, nitric oxide dependent coronary vasodilation in conscious dogs after pacing-induced heart failure / G. Zhao, W. Shen, X. Xu et al. // *Circulation.* — 1995. — N 91. — P. 2655-2663.
63. Scrogin K., Veelken R., Luft F. Sympathetic baroreceptor responses after chronic NG-nitro-L-arginine methyl ester treatment in conscious rats // *Hypertension.* — 1994. — N 23, 6, pt. 2. — P. 982-986.
64. Role of nitric oxide in regulation of baroreceptor reflex / M. Jimbo, H. Suzuki, M. Ichikawa et al. // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 1994. — N 50, 2. — P. 209-219.
65. Role of NO in coronary and systemic vasodilation following cardiogenic reflexes / A. Moibenko, L. Grabovsky, V. Pavlyuchenko et al. // *Neurophysiology.* — 1999. — N 31, 1. — P. 8-13.
66. Мойбенко А. Кардиогенные рефлексы и их роль в регуляции кровообращения. — К.: Наук. думка, 1979. — 259 с.
67. Staszewska-Barczak J. Prostanoids and cardiac reflexes of sympathetic and vagal origin // *Amer. J. Cardiol.* — 1983. — N 52. — P. 36-45.
68. Hainsworth R. Reflexes from the heart // *Physiol. Rev.* — 1991. — N 71, 3. — P. 617-658.
69. Ecksten R. The aortic bodies supplied by coronary arteries in the dog. Their contribution to the hypertensive response that follows serotonin injection // *Circ. Res.* — 1977. — N 41, 1. — P. 46-50.
70. Moibenko A., Azarov V., Yuzkiv M. Coronary arterial reaction in a non-ischemic region of the heart during myocardial ischemia and reperfusion.
71. Zanzinger J., Czachurski J., Seller H. Lack of nitric oxide sensitivity of carotid sinus baroreceptors activated by normal blood pressure stimuli in cats // *Neurosci. Lett.* — 1996. — N 208, 2. — P. 121-124.
72. Modulation of baroreceptors activity by nitric oxide and S-nitrosocysteine / T. Matsuda, J. Bates, S. Lewis et al. // *Circ. Res.* — 1995. — N 76. — P. 426-433.
73. Inhibition of NO synthesis does not potentiate dynamic cardiovascular response to sympathetic nerve activity / N. Miyano, T. Kawada, M. Sugimachi et al. // *Am. J. Physiol.* — 1997. — N 273. — P. 38-43.
74. The role of nitric oxide in the baroreceptors-cardiac reflex in conscious Wistar rats / N. Minami, Y. Imai, J. Hashimoto, K. Abe // *Am. J. Physiol.* — 1995. — N 269, 3. — P. 851-855.
75. Role of endogenous nitric oxide in the brain stem on the rapid adaptation of baroreflex / R. Hironaga, Y. Hirooka, I. Matsuo et al. // *Hypertension.* — 1998. — N 31. — P. 27-31.
76. Inhibition of NO synthesis minimally affects the dynamic baroreflex regulation of sympathetic nerve activity / N. Miyano, T. Kawada et al. // *Am. J. Physiol.* — 1997. — N 272. — P. 2446-2452.
77. Павлюченко В., Даценко В., Мойбенко А. О роли оксида азота в реализации кардиогенных и синокаротидных вазомоторных рефлексов // Тез. XVIII Съезда физиологического общества им. И. Павлова. — Казань, 2001. — С. 185.
78. Modulatory effects of nitric oxide on baroreflex activation in the brainstem nuclei of rats / W. Lo, H. Liu, H. Lin et al. // *Chin. J. Physiol.* — 1996. — N 39, 1. — P. 57-62.
79. Quadri F., Carretero O., Scicli A. Centrally produced neuronal nitric oxide in the control of baroreceptor reflex sensitivity and blood pressure in normotensive and spontaneously hypertensive rats // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1999. — N 81, 3. — P. 279-285.
80. The blood pressure buffering capacity of nitric oxide by comparison with the baroreceptor reflex / A. Just, U. Wittman, C. Wagner et al. // *Am. J. Physiol.* — 1994. — N 267. — P. 521-527.
81. Phasic and 24-h blood pressure control by endothelium — derived relaxing factor in conscious dogs / P. Persson, J. Baumann, H. Ehmke et al. // *Am. J. Physiol.* — 1992. — N 262. — P. 1395-1400.
82. Павлюченко В., Мойбенко А., Даценко В. Роль биологически активных веществ в формировании кардиогенных рефлекторных влияний на кровообращение // Физиол. журнал. — 2001. — № 47, 3 — С. 106-119.
83. Inhibition of nitric oxide synthesis causes profound enhancement of the Bezold-Jarish reflex / M. Araujo, L. Baker, A. Cabral et al. // *Am. J. Hypertens.* — 1998. — N 11. — P. 66-72.
84. Vasquez E., Cunha R., Cabral A. Baroreceptor reflex function in rats submitted to chronic inhibition of nitric oxide synthesis // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 1994. — N 27, 3. — P. 767-774.

УДК 612.13:546.172.6.31

А. А. Мойбенко, В. Б. Павлюченко, В. В. Даценко
РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РЕФЛЕКТОРНОЙ САМОРЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Изложены современные сведения о роли системы оксида азота в рефлекторной регуляции сосудистого тонуса и деятельности сердца. На основании данных литературы и собственных исследований рассматриваются вопросы биосинтеза оксида азота с помощью специфических ферментов в центральной и периферической нервной системе, участия оксида азота в передаче нервных импульсов в различных отделах нервной системы и в реализации кардиогенных и синокаротидных депрессорных и прессорных рефлексов, а также рефлекторных реакций при острой ишемии миокарда.

Приведены данные о видовых особенностях оксидазо-тергической рефлекторной регуляции кровообращения.

Ключевые слова: оксид азота, сосудистый тонус, кардиальные эффекты.

UDC 612.13:546.172.6.31

A. A. Moibenko, V. B. Pavlyuchenko, V. V. Datcenko
THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN THE REFLECTORY AUTOREGULATION OF BLOOD CIRCULATION

In this review there is presented a modern conception about the nitric oxide system in the reflectory regulation of the vascular tone and cardiac function. According to already published and our own experimental data we consider the question of nitric oxide biosynthesis by the specific enzymes in the central and peripheral nervous systems, the participation of nitric oxide in the neural transmission within the different parts of the nervous system and realization of cardiogenic and sino-carotid depressor and pressor reflexes as well as their participation in reflectory reactions under acute myocardial ischemia.

The data concerning the differences of reflectory regulation of circulation mediated by nitric oxide in the different species are presented.

Key words: the nitric oxide, the vascular tone, the cardiac effects.

МОДЕЛІ Й ОСНОВНІ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ХРОНІЧНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

Одеський державний медичний університет

Незважаючи на наявність великої кількості експериментальних моделей епілепсії, що використовуються як для дослідження патофізіологічних механізмів розвитку епілептичної активності (ЕпА), так і для проведення фармакологічних досліджень [1; 2], існують усього кілька моделей хронічного епілептичного синдрому. Їх поділяють на моделі епілептичного синдрому, відтворені з допомогою електричних або хімічних впливів, генетичні та *in vitro* моделі.

Електростимуляційні моделі включають кіндлінгову модель і модель, за якої судомі розвиваються спонтанно після тривалого епілептичного статусу, спричиненого безупинною електростимуляцією гіпокампа або мигдалика.

1. Модель кіндлінгу

Кіндлінг являє собою модель епілепсії, яку відтворюють з допомогою повторних первинно підпорогових електричних стимуляцій таких лімбічних структур мозку, як мигдалик або гіпокамп [3], що призводить до виникнення і прогресивного збільшення судомної активності з розвитком генералізованих тоніко-клонічних нападів. Протягом останніх 25 років багато дослідників застосовували кіндлінг як модель для дослідження механізмів епілептогенезу, внаслідок чого з'явилося понад 800 публікацій, присвячених різноманітним аспектам кіндлінгу. Детальну характеристику кіндлінгової моделі наведено в оглядах літератури останніх років [4; 5]. Поведінкові й електрографічні прояви кіндлінгу багато в чому відповідають клінічним парціальним вторинно-генералізованим

формам епілептичного синдрому. Кіндлінгова модель дозволяє дослідникам точно контролювати початок виникнення судом, їх розвиток і тривалість. Істотною особливістю кіндлінгу як моделі хронічної епілептизації є те, що стан сформованої підвищеної судомної готовності зберігається протягом тривалого (місяці, роки) часу після припинення епілептогенних впливів, а також проявляється розвитком дегенеративних змін нейрональних структур у лімбічних утвореннях мозку та формуванням спонтанних епілептичних нападів [6].

Кіндлінг може бути відтворений також з допомогою повторних введень, здійснених як системним шляхом, так і локально у різні структури мозку різних хімічних речовин, таких як пентилентетразол, кокаїн, лідокаїн, пікротоксин, пеніцилін, карбахол тощо. Кіндлінг, відтворений за допомогою цих та інших хімічних речовин, дістав назву хімічного кіндлінгу [7]. Повторні електрошокові судомі (ЕШС) також призводили до збільшення їх інтенсивності. Феномен, подібний до кіндлінгу, виникає також за наявності ЕШС, спричинених подразненням рогівки ока у щурів і мишей. Проте класичний варіант кіндлінгу зумовлений повторною електростимуляцією різних структур мозку.

2. Патофізіологічні механізми кіндлінгу

Незважаючи на багаторічні дослідження, патофізіологічні механізми кіндлінгу залишаються багато в чому не з'ясованими. В лабораторії Racine отримано дані, які доводять, що

піриформна, енторинальна кора і мигдалик відіграють роль генераторних структур у розвитку кіндлінгу. E. W. Kairiss et al., а також D. C. McIntyre, R. K. Wong виявили, що в структурах амігдаларно-піриформного комплексу є пейсмейкерна група нейронів, яка відіграє важливу роль у синхронізації ЕпА під час кіндлінгу і здатна спонтанно генерувати епілептиформні післярозряди [8; 9]. D. C. McIntyre, R. J. Racine вважають, що такі нейрони локалізовані скоріш у піриформній корі, аніж у мигдалику, проте їх точна локалізація залишається невідомою.

Згідно з іншою гіпотезою, розвиток епілептичного синдрому при кіндлінгу, відтворюваному системним введенням коразолу або пікротоксину, зумовлений формуванням гіперактивної детермінанти в гіпокампі [10]. С. Л. Булдакова, А. А. Шандра, Г. Н. Крыжановский і співавтори у дослідженнях *in vitro* довели, що у зрізах гіпокампа кіндлінгових мишей відзначається значне зниження порога виникнення судомного розряду в ділянці CA_1 та їх тривала генерація після припинення електростимуляцій (ЕС). Такі ж дані були отримані на моделі електростимуляційного кіндлінгу. Результати електрофізіологічних досліджень I. Mody та U. Heineman (1987) на моделі ЕС-кіндлінгу на клітинному рівні свідчать про значне підвищення чутливості нейронів зубчастої звивини гіпокампа до агоністів NMDA-рецепторів. D. Martin і співавтори довели, що активація NMDA-типу рецепторів збуджуючих амінокислот у кіндлінгових щурів відзначається не

тільки у гранулярних клітинах зубчастої звивини, але й у пірамідних нейронах ділянки CA₃ і зберігається протягом 1–2 міс після завершення ЕС-кіндлінгу. D. Martin і співавтори припускають, що зростання потужності NMDA у кіндлінгових шурів, можливо, обумовлено підвищеною експресією NMDA-рецепторів. При цьому, на відміну від глутаматних рецепторів NMDA, ніяких змін у AMPA глутаматних рецепторів у ділянці CA₃ чи у NMDA або AMPA рецепторах у ділянці CA₁ не було відмічено. Цікавими є дані D. G. Rainnie і співавторів, які у дослідженнях *in vitro* за допомогою електрофізіологічних методів довели суттєве підвищення NMDA-рецепторних компонентів глутаматергічної передачі та зниження ГАМК-ергічної передачі при кіндлінгу. На думку авторів, зниження гальмівного контролю при кіндлінгу обумовлено зменшенням кількості гальмівних вставних нейронів у базолатеральному мигдалику. W. Kamphuis і співавтори (1991) також виявили досить тривале зниження ефектів ГАМК у пірамідних нейронах гіпокампа при кіндлінгу. Ці дані є вагомим доказом, що епілептогенез при кіндлінгу, крім підвищення активності системи збуджуючих амінокислот, обумовлений також компрометацією ГАМК-ергічних гальмівних механізмів нейронної активності в гіпокампальних утвореннях. Залишається нез'ясованим питання про стан глутаматергічної системи в неокортексі при кіндлінгу. Співробітниками нашої лабораторії доведено, що у віддаленому періоді кіндлінгу в нейронах зрізів гіпокампа спостерігається значне підвищення чутливості опіатних рецепторів до судомної дії агоністів μ -опіатних рецепторів, що, в свою чергу, призводить до підвищення активності агоністів рецепторів збуджуючих амінокислот [11].

Важлива роль гіпокампа в епілептогенезі взагалі, і в кінд-

лінгу зокрема, визначається також нейрофізіологічними особливостями його організації. Найбільш важливими є масивна дивергенція аферентних аксонів першого і наступних порядків у гіпокампальній формації, а також наявність потужної системи полегшуючих інтернейронів, що за певних умов стимуляції призводить до лавиноподібного нарощення збудження в структурах гіпокампа. При цьому спочатку виникає підсумовування і зростання амплітуди збудливого постсинаптичного потенціалу (ЗПСП), а потім генеруються спайкові потенціали. Інтенсивність спайкової активності, що у подальшому підсилюється, сягає такого рівня, коли вона перестає йти слідом за частотою стимуляції і набуває характеру самопідтримуваного епілептичного післярозряду. Одним із факторів, який зумовлює формування епілептичних осередків (у тому числі детермінантних) у тих чи інших утвореннях мозку, є їх різна судомна готовність.

Відомо, що утворення гіпокампальної формації мають приблизно у 10 разів більш низький судомний поріг по відношенню до сенсомоторної кори. В мозочку практично неможливо викликати характерні епілептичні розряди. Одним із важливих факторів, який обумовлює різні судомні пороги мозкових утворень, є різниця в організації іон-селективних каналів мембрани. Так, W. A. Kues і F. Wunder довели, що чутливі до епілептогенних факторів K⁺-канали у найбільшій кількості представлені в утвореннях гіпокампа і практично відсутні в мозочку. M. Madeja і співавтори також виявили відповідність розподілу потенціал-керованих калієвих каналів і судомної чутливості відповідних утворень мозку. Найменша їх кількість була виявлена в мозочку, найбільша — в гіпокампі, проміжна — у неокортексі. Крім того, виявлено

ефаптичне міжнейрональне збудження у гранулярних і пірамідних шарах гіпокампа [12].

Нез'ясованим було питання, які інші утворення мозку залучені до розповсюдження та генералізації кіндлінг-індукованої ЕпА. Було показано, що за умов тривалих кіндлінгових стимуляцій мигдалика, а також при індукції епілептичного статусу електрографічні прояви судомної активності виникали у піриформній корі. Ці, а також інші результати дозволили зробити висновок, що піриформна кора може бути ключовою структурою у процесі генералізації судом при кіндлінгу, а її деструкція значно його утруднює. Зараз тривають подальші дослідження, в яких доведено важливу роль периринальної ділянки кори мозку як складової частини у судомній моторній сітці, що сприяє розповсюдженню епілептичних розрядів на довгастих мозок та спинальні моторні ділянки.

Дослідження характеру поширення ЕпА і вторинної генералізації ЕпА на моделі кіндлінгу мигдалика показали, що епілептиформний післярозряд швидко поширюється на інші структури лімбічної системи іпсилатеральної і контрлатеральної півкуль. На висоті розвитку кіндлінгу ЕпА поширювалася до базальних гангліїв, включаючи неостріатум, чорну речовину, а потім рееструвалася в корі головного мозку [13]. Ці дані були підтверджені в авторадіографічних дослідженнях характеру метаболічної активності мозку з допомогою 2-діоксиглюкози протягом різних фаз кіндлінгу мигдалика у шурів. Дані електроенцефалографічних досліджень, виконаних на кішках і мавпах, довели, що такий характер поширення ЕпА не залежить від виду тварин.

Встановлено, що міжпівкульові комісури переднього мозку істотно не впливають на розвиток генералізованих судом при кіндлінгу, але відігра-

ють важливу роль у «перенесенні» ЕпА (трансфер-феномен) у гомотопічні ділянки протилежної півкулі. Поширення ЕпА за типом трансфер-феномену було описане при кіндлінговій ЕС різних структур мозку.

У деяких дослідженнях робиться спроба дослідити роль різних медіаторних систем мозку в поширенні ЕпА при кіндлінгу. Так, виявлення подібності ефектів, що спостерігаються при ЕС кіндлінгу та кіндлінгу, який відтворювали з допомогою мікроін'єкцій карбахолу в мигдалик, дозволило припустити участь холінергічної системи у розвитку кіндлінгу. Існують також дані про зниження активності холінергери у деяких структурах мозку при кіндлінгових судамах, що може бути проявом компенсаторних механізмів, які впливають на рівень синтезу ацетилхоліну (АХ). З іншого боку, не виявлено змін активності ацетилхолінергери при кіндлінгу. Доведено, що знижена здатність до зв'язування мускаринових рецепторів є скороминущою і неспецифічною для кіндлінгу [14]. Ймовірно, що зазначені зміни холінергічної системи є наслідком повторних судом й етіологічно не пов'язані з процесом кіндлінгу.

Проведено дослідження участі норадренергічних механізмів у розвитку кіндлінгу щодо ефектів виснаження норадреналіну, яке здійснювалося на кіндлінговій моделі. Доведено, що виснаження норадреналіну значно полегшує розвиток і вираженість кіндлінгу [15]. Проте ці зміни були неспецифічними для кіндлінгу, і подібне полегшення формування ЕпА відзначалося також при ЕШС і пентилентетразолових судамах. І. В. Ткаченко засвідчив, що ушкодження синьої плями полегшує розвиток хімічного кіндлінгу. Відмічено скороминуще зниження концентрації норадреналіну і кількості β -адренорецепторів у структурах

мозку протягом ЕС кіндлінгу. Однак залишається нез'ясованим, чи ці зміни є результатом кіндлінгу чи самих судом.

Становить великий інтерес той факт, що формування кіндлінгу супроводжується зміною функціональної активності структур мозку, які утворюють так звану антиепілептичну систему [16]. Виявлено, що складовими частинами цієї системи є хвостате ядро, мозочок, ретикулярна частина чорної речовини, верхні горбки чотиригорбикового тіла [17; 18]. Зміна функціональної активності зазначених структур істотно модулює ЕпА при кіндлінгу [19].

У цілому наведені дані свідчать, що кіндлінг є моделлю, яка частково відповідає клінічній формі так званої скроневої мезіальної епілепсії. Проте залишається нез'ясованим, які саме клінічні форми скроневої епілепсії відображає кіндлінг. Останній не включає типових, найбільш характерних нейропатологічних змін, властивих скроневої епілепсії, таких як гіпокампальний склероз або мезіальний склероз скроневої частки мозку (зумовлений нейрональними ушкодженнями в мигдалику й енторинальній корі, а точніше у гіпокампальній звивині, та частою наявністю в анамнезі фебрильних судом у ранньому дитячому віці) [20]. При гістологічному дослідженні у гіпотрофованому гіпокампі виявляють склероз мозкової тканини, дегенерацію нейронів, розростання глії.

Протягом останніх років у дослідях механізмів епілептогенезу все більше уваги приділяється не тільки деструктивно-дегенеративним порушенням нейрональних систем, але й патологічному нейрогенезу. З'ясовано, що повторні епілептичні напади призводять до проліферації нейронів у гіпокампі зі значним зростанням щільності мохових волокон (так званий «спрутинг» синдром) і відповідним збільшенням обсягів збудження в головному

мозку [21]. На противагу цьому, при кіндлінгу в щурів не виявляють гіпокампальний склероз або ушкодження нейронів мигдалика [22]. Навіть після 300 кіндлінгових ЕС мигдалика, які призводили до розвитку спонтанних судом, не відзначалося значних ушкоджень гіпокампа, за винятком зниження кількості інтернейронів у зубчастій звивині. Таким чином, наведені дані свідчать про істотні відмінності моделі кіндлінгу від так званих постстатусних моделей хронічної ЕпА.

Методичним недоліком моделі ЕС кіндлінгу як моделі хронічної ЕпА є необхідність імплантувати електроди у такі структури скроневої частки, як мигдалик або гіпокамп, а також травматичне ушкодження мозку, яке спричинене імплантацією електродів, що може відігравати певну роль у процесі кіндлінгу. Доведено, що імплантація електродів у мигдалик *per se* створює прокіндлінговий ефект, тобто підвищує чутливість мозку до подальших ЕС і призводить до виникнення локальних епілептиформних потенціалів у гіпокампі. Механізми, що лежать в основі таких кіндлінгподібних змін, які спостерігаються після внутрішньомозкової імплантації електродів, залишаються нез'ясованими, але є припущення, що функціональні наслідки імплантації електродів у чутливі структури мозку щурів нагадують такі, що виникають у пацієнтів після відкритої черепно-мозкової травми (ЧМТ), яка, як відомо, є однією з причин розвитку скроневої епілепсії у клініці.

3. Моделі хронічної ЕпА після перенесеного епілептичного статусу

Модель епілепсії, що формується після виникнення епілептичного статусу (так звані постстатусні моделі), відтворюваного шляхом самопідтримання тривалої ЕС гіпокампа або мигдалика, характеризується нейропатологічними зміна-

ми, подібними до медіотемпорального склерозу, виявленого у пацієнтів зі скроневою епілепсією та наявністю спонтанних судом, які розвиваються після епілептичного статусу [23]. Як правило, перші спонтанні судоми виникають після латентного періоду, що настає після епілептичного статусу, протягом 3–4 тиж. Критичну роль у їх розвитку відіграє тривалість епілептичного статусу. Щоб викликати розвиток такої хронічної ЕпА, більшість дослід-

ників не переривали епілептичний статус, і у щурів протягом багатьох годин генерувалися фокальна і генералізована ЕпА.

Така модель хронічної ЕпА розвивається після перенесеного епілептичного статусу, відтвореного з допомогою хімічної стимуляції. Так, системне або внутрішньомозкове введення структурного агоніста глутамінової кислоти, тобто збуджувального нейротоксину — каїнової кислоти (КК), щу-

рам або мишам спричинює у них судоми, які переходять в епілептичний статус [24]. Нейроморфологічні зміни, які настають після епілептичного статусу, на думку Y. Ben-Ari, Y. Ben-Ari і співавторів, багато в чому відповідають таким у хворих на скроневу епілепсію [25].

Разом з тим, сумнівна за походженням відповідність наведених моделей хронічної ЕпА до певних клінічних форм епілепсії є одним із обґрунтувань необхідності розробки нових

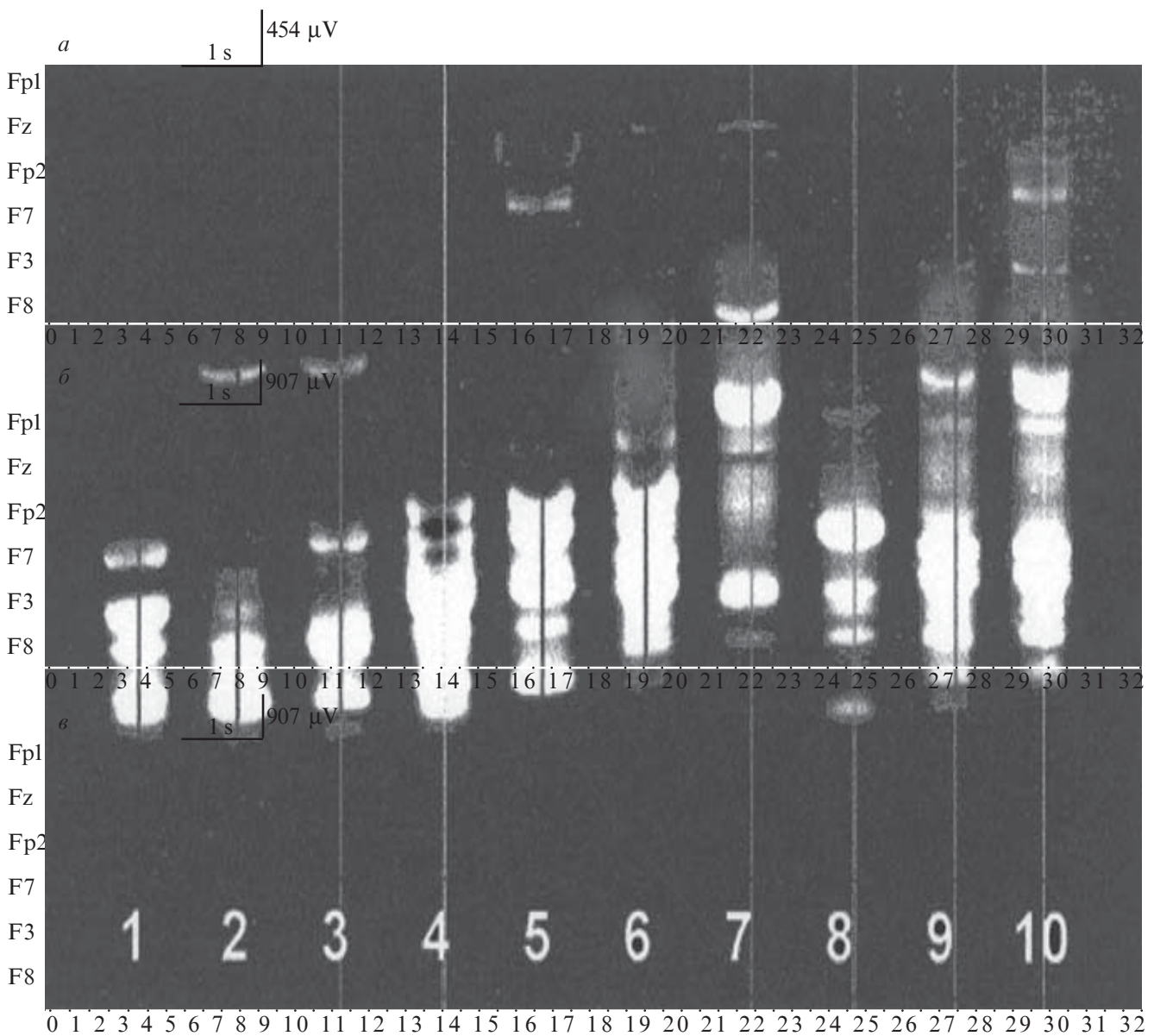


Рисунок. Зміни ЕЕГ у щурів після введення пілокарпіну (280 мг/кг): *а* — фонова активність; *б* — через 18 хв після введення пілокарпіну; *в* — через 60 хв після введення пілокарпіну
 Позначення: Fp1 — лобна кора; Fpz — тім'яна кора; Fp2 — потилична кора; F7 — чорна речовина; F3 — хвостате ядро; F8 — вентральний гіпокамп. Відмітка часу — 1 с. Калібровка: 454 мкВ/см (фрагмент *а*), 907 мкВ/см (фрагмент *б* і *в*)

моделей, які б набагато краще відповідали за своїми нейрофізіологічними механізмами епілептичним синдромам у клініці.

4. Пілокарпін-відтворена ЕпА

Судомні ефекти від застосування АХ і фізостигміну були описані в електрофізіологічних експериментальних дослідженнях, виконаних ще в 30-х роках минулого століття (Stostrand, 1937; Miller et al., 1938; Chatfield, Dempsey, 1943; Brenner et Merrit, 1942). Forster (1945) довів, що внутрішньошлуночкове введення АХ спричиняє у кішок поведінкові й електрографічні судоми. Істотним внеском у з'ясування ролі АХ в епілептогенезі були праці Echlin (1959), Grossman (1963), Krnjovic (1969), Girgis (1981), Sheed (1983). Так, у дослідженнях Echlin (1959) на хронічно ізольованій корі у мавп було виявлене різке зростання її чутливості до локальної аплікації АХ, що й дозволило зробити припущення про значну епілептогенну роль АХ у неокортексі. Grossman (1963) довів, що локальне введення кристалів АХ або карбахолу в базолатеральне ядро мигдалика кішок викликає у них тривалі судоми, а Cohen і співавтори (1981), Shead і співавтори (1983) описали поведінкові й електрографічні судомні реакції у щурів, спричинені внутрішньомозковим введенням карбахолу.

Goddard (1969); Vosu and Wise (1975); Wasterlain, Jones (1983); Wasterlain і співавтори (1986) описали хімічний кіндлінг, відтворений з допомогою карбахоліну в щурів [26], а Girgis (1981, 1985) підтвердив участь М-холінергічних механізмів в амігдалярному кіндлінгу результатами дослідів, проведених на кроликах і мавпах.

У дослідженнях Г. М. Крижановського і співавторів (1979), О. А. Шандри (1977) було доведено, що потужний осередок ЕпА, який відтворено

за допомогою АХ, посилює активність в інших, більш слабких осередках, індукованих у неокортексі аплікаціями стрихніну і пеніциліну, об'єднує їх в один багатоосередковий функціональний комплекс ЕпА і визначає характер його активності.

Електрофізіологічні дослідження, виконані з допомогою мікроелектродної техніки, сприяли припущенню про участь АХ у нейронних механізмах епілепсії. Bernardo і D. A. Prince (1982), J. R. Hotson і співавтори (1981) довели, що АХ посилює надходження іонів Ca^{2+} і Na^{+} у нейрони, спричинюючи деполяризацію мембрани і розвиток ЕпА.

Разом з тим, одним із аргументів, що заперечують важливу роль холінергічних механізмів у епілептогенезі, до недавнього часу залишався той факт, що антихолінергічні препарати не мають протисудомної дії. Виявлено, що такі холінергічні речовини, як пілокарпін і ареколін, викликали зниження порога ЕШС, а інгібітори холінестерази збільшували чутливість гризунів до дії різних конвульсантів — пентилентетразолу, пікротоксину, стрихніну, тимчасом як уведення таких агоністів М-холінорецепторів, як атропін і скополомін, помітного впливу на вираженість судом не мало.

Протягом останніх років відзначається збільшення кількості праць, присвячених з'ясуванню ролі холінергічних механізмів у епілептогенезі. Велику увагу привернули роботи, в яких показано, що інтраамігдалярне або системне введення різних М-холіноміметичних препаратів (карбахолін, ареколін, бетанекол) призводить до виникнення тривалих судом, які поєднуються зі значним ушкодженням структур переднього мозку. У подальших дослідженнях, виконаних Е. А. Савалheiro та співавторами, виявлено, що як системне, так і внутрішньошлуночкове введення пілокарпіну великими дозами

(300–400 мг/кг — ED_{50} 284 мг/кг) щурам і мишам, спричинює поведінкові й електрографічні судомні прояви. Істотним недоліком цієї моделі є висока летальність тварин — від 28 до 85 % у щурів лінії Sprague-Dowley, а за умови поєднаного введення пілокарпіну і літію вона досягає 90–95 %. Більшість тварин гинула протягом 1–24 год після введення пілокарпіну у разі триваючого епілептичного статусу. Електрографічний аналіз судомної активності, індукованої з допомогою пілокарпіну в щурів, показав, що перші прояви ЕпА виникали в гіпокампі раніше, ніж у мигдалику і неокортексі. Тимчасом D. B. Clifford і співавтори (1987) повідомили, що ЕпА у щурів після введення як пілокарпіну, так і комбінації літію-пілокарпіну починалась у вентральних відділах переднього мозку, зокрема у вентральному відділі блідої кулі і/або n. accumbens.

Дослідження у щурів метаболічної активності з допомогою 2-діоксиглюкози протягом 45 хв після введення пілокарпіну виявило збільшення метаболізму глюкози в структурах гіпокампа, блідої кулі, мигдалика, чорної речовини, у вентробазальних і медіобазальних ядрах таламуса, піриформній корі, лобній і зоровій корі, кірці.

Протягом наступного тривалого періоду пілокарпінових судом у щурів і мишей, які вижили після епілептичного статусу, спостерігалось виникнення спонтанних судом. Перші спонтанні судоми, як правило, виникали протягом 5–10 днів після завершення епілептичного статусу. Вони відповідали інтенсивності 4–5 балів кіндлінгових судом і тривали протягом кількох тижнів.

J. W. Olney і співавтори (1983, 1986), М. Р. Nonchar і співавтори (1983) виявили здатність літію знижувати поріг для індукції пілокарпінових судом і пов'язаного з ними ушкодження мозку в щурів.

L. Turski і співавтори (1989) також підтвердили потенціювання під впливом літію (але не цезію та рубідію) ефектів дії пілокарпіну в щурів і відсутність такої взаємодії у дослідах на мишах.

Електрографічні дослідження, проведені на моделі літій-пілокарпінових судом, показали, що спайкові розряди виникали водночас у мигдалику, дорсальному гіпокампі, неокортексі, хвостатому ядрі та блідій кулі й рідко переходили в епілептичний статус.

У наших попередніх дослідженнях було показано, що введення тваринам пілокарпіну дозою 280 мг/кг протягом перших 10–15 хв не супроводжувалося помітними змінами характеру й амплітуди біопотенціалів у досліджуваних утвореннях мозку. Починаючи з 16-ї хвилини, відзначалося поступове зростання потужності біоелектричної активності, яке було найбільш помітним у лобній та тім'яній корі, а також у вентральному гіпокампі. Частотний аналіз електричних процесів у досліджуваних структурах показав, що посилення біоелектричної активності відбувалося, головним чином, за рахунок активації повільнохвильового ритмогенезу δ - і θ -діапазону. При цьому, на фоні посилення амплітуди біопотенціалів у вентральному гіпокампі, а також лобній і тім'яній зонах кори з'являлися нерегулярні спайк-хвильові комплекси частотою 8–15 на 1 хв і амплітудою — до 1,5 мВ (рисунок, в). Загальна тривалість генерації спайк-хвильової активності становила ($57,2 \pm 8,4$) хв.

Протягом наступних 40 хв спостереження зазначені зміни ЕЕГ посилювалися і через 1 год з моменту введення пілокарпіну досягали максимуму. Посилення біоелектричної активності було найбільш значним у вентральному гіпокампі — у 3–4 рази, а також у лобній і тім'яній корі — у 4–5 разів ($P < 0,001$). Спектральний аналіз

свідчить, що збільшення потужності ЕЕГ-потенціалів здійснювалося, головним чином, за рахунок посилення δ - і θ -хвильової активності. Найменш значною складовою потужності біопотенціалів була активність α -діапазону.

Найбільш значне посилення біоелектричної активності у всіх досліджуваних структурах відзначалося через 60 хв після застосування пілокарпіну. Величина ЕЕГ-потенціалів була найбільшою у вентральному гіпокампі та лобній корі — усереднені значення становили ($428,4 \pm 32,1$) і ($336,5 \pm 21,2$) мкВ, відповідно. Амплітудно-частотний аналіз електричних процесів у лобній і тім'яній корі показав, що найбільш сильно (у 6–8 разів), порівняно з початковою фоновою активністю, збільшувалася наявність ритмічної активності α -діапазону, тимчасом як низькочастотні ритми δ - і θ -діапазону підсилювалися у 4–5 разів. Таким чином, найпотужніша електрична активність генерувалася нейронами вентрального гіпокампа, а найбільш значною частотною складовою при цьому була активність δ -діапазону ($311,1 \pm 25,7$ мкВ).

На фоні посиленої гіперсинхронної біоелектричної активності після введення пілокарпіну в усіх досліджуваних зонах кори мозку та вентральному гіпокампі реєструвалися спайк-хвильові комплекси, які з'являлися з частотою 2–5 на 1 с та амплітудою до 4 мВ (див. рисунок, в). Загальна тривалість генерації спайк-хвильової активності становила ($193,3 \pm 14,7$) хв. Отже, результатами наших досліджень встановлено, що генерація епілептиформної активності під впливом пілокарпіну здійснюється, перш за все, за рахунок посилення біоелектрогенезу в утвореннях вентрального гіпокампа та лобної і тім'яної кори мозку.

Таким чином, аналіз наведених суперечливих електрографічних даних не дозволяє зро-

бити висновок про провідну структуру мозку, з якої починається ЕпА і/або яка детермінує формування епілептичної системи при пілокарпін-індукованому епілептичному синдромі. Ці та інші дані свідчать про необхідність подальшого дослідження особливостей цієї моделі, зокрема потрібне вивчення механізмів, залучених до формування епілептичної системи.

Іншим напрямком досліджень, присвячених з'ясуванню патофізіології пілокарпінової моделі епілептичного синдрому, є пошук структур, відповідальних за поширення ЕпА та її вторинну генералізацію. S. Piredda, K. Gale (1985) виявили, що глибока піриформна кора (ГПК), так звана *area tampa*, у щурів відіграє ключову роль у поширенні судом, спричинених системним застосуванням хімічних епілептогенів. Мікроін'єкції агоністів ГАМК — мусцимолу або γ -вініл-ГАМК — у глибоку препіриформну кору пригнічують ЕпА, відтворену з допомогою бікукуліну, але не впливають на вираженість ЕШС. Судоми, спричинені за допомогою пілокарпіну, також пригнічувалися під дією мікроін'єкції мусцимолу в піриформну кору. Подібний ефект на перебіг пілокарпінових судом спричинювали також мікроін'єкції антагоністів збуджувальних амінокислот — AP7 і γ -D-GAMS. Дослідження зміни порога розвитку пілокарпін-індукованих судом довело, що мікроін'єкція у ГПК каїнової кислоти викликала його зниження, тимчасом як мікроін'єкція NMDA не мала значного впливу. Таким чином, наведені дані свідчать, що як блокада збуджувальної медіації, так і активація ГАМК-ергічного гальмування в ГПК підвищують поріг розвитку пілокарпінових судом, а локальна мікроін'єкція холіноміметиків збуджувальних амінокислот або антагоністів ГАМК призводить до розвитку лімбічних судом.

Виявлено, що ГПК має більш високу чутливість, ніж мигдалик і гіпокамп, до судомної дії холіноміметиків й антагоністів ГАМК. Наявність високої чутливості ГПК до холінергічної стимуляції порушує питання про її роль у генерації і поширенні ЕпА, відтвореної з допомогою пілокарпіну. Разом з тим, Engel і співавтори (1996) наголошують, що структури мозку, в яких розпочинається ЕпА, не завжди відіграють провідну роль у її поширенні.

Значна кількість праць присвячена з'ясуванню ролі структур чорної речовини мозку в механізмах розвитку і припинення пілокарпін-індукованих судом. Перші з них належать Hayashi (1952, 1953), в яких автор довів роль базальних гангліїв у поширенні судом у мавп, але ці праці були несправедливо забуті. Результати досліджень, отримані в лабораторії К. Gale, свідчили про виражені протіепілептичні ефекти дії речовин, що посилюють ГАМК-ергічне гальмування в чорній речовині, і привернули велику увагу до з'ясування ролі базальних гангліїв у розвитку і припиненні судомної активності. Дуже важливий доказ залучення чорної речовини у поширення ЕпА було отримано у дослідях, дані яких довели, що мікроін'єкції у чорну речовину агоніста ГАМК_A-рецепторів — мусцимолу або зворотного інгібітора ГАМК — трансамінази- γ -вініл-ГАМК — викликають виражені протисудомні ефекти. Після цього з'явилася ціла низка даних, що свідчили про виявлення подібних протисудомних ефектів дії речовин, які посилюють ГАМК-ергічне гальмування в ретикулярній частині чорної речовини, на різних моделях ЕпА.

На моделі пілокарпін-індукованих судом L. Turski та співавтори (1986) довели, що мікроін'єкція в чорну речовину γ -вініл-ГАМК збільшує, а введення інгібітора синтезу ГАМК — ізоніазиду — знижує поріг ви-

никнення судом. Мікроін'єкція γ -вініл-ГАМК у чорну речовину блокувала вираженість моторних судом і електрографічні прояви судом у неокортексі й гіпокампі. Більш того, трансплантація ГАМК-ергічних нейронів призводила до скасування підвищеної чутливості до судомної дії пілокарпіну, індукованої у щурів шляхом руйнування з допомогою іботенової кислоти стріато-нігральних провідних шляхів. Доведено, що введення в чорну речовину антагоніста збуджувальних амінокислот AP7 підвищувало поріг виникнення судом, викликаних з допомогою пілокарпіну, тимчасом як мікроін'єкція NMDA мала протилежний ефект. При цьому модулюючі ефекти дії AP7 і NMDA відзначалися тільки за умови їх локального введення в ретикулярну частину чорної речовини.

Руйнування чорної речовини з допомогою іботенової кислоти спричинювало затримку розвитку пілокарпінових судом. Ці дані узгоджуються з результатами вивчення ефектів хімічного або електролітичного руйнування чорної речовини на моделях ЕШС, амигдалярного кіндлінгу або бікукулін-індукованих судом. Однак цим даним суперечать результати досліджень ефектів електролітичного руйнування чорної речовини в умовах аудіогенних судом.

Подальший аналіз ролі чорної речовини у поширенні ЕпА показав, що протисудомні препарати істотно впливають на нейронну активність чорної речовини у гризунів. Так, бензодіазепіни, барбітурати, вальпроєва кислота і триметадіон пригнічували спонтанну активність нейронів чорної речовини і створювали протіепілептичні ефекти на моделі пілокарпін-індукованих судом. Локальна мікроін'єкція в чорну речовину фенобарбіталу і бензодіазепінів також запобігала розвитку пілокарпінових судом. З іншого боку, етоксукцимід посилював спонтанну

активність нейронів чорної речовини і водночас збільшував чутливість тварин до пілокарпін-індукованих судом. Карбамазепін і дифенілгідантоїн не впливали на активність нейронів чорної речовини і не змінювали інтенсивність пілокарпін-індукованих судом.

Таким чином, наведені дані дозволяють припустити, що чорна речовина відіграє роль релейної структури в поширенні ЕпА і що різні нейромедіатори опосередковують протіепілептичні ефекти чорної речовини. Разом з тим, чорна речовина не є єдиною структурою мозку, що опосередковує ефекти дії протисудомних препаратів, блокуючих поширення ЕпА. Так, виявлено, що мікроін'єкція мусцимолу в ендопедункулярне ядро зменшує інтенсивність пілокарпінових судом. Ці дані дозволяють припустити, що різні ядра, які одержують інформацію від базальних гангліїв, можуть впливати на індукцію і поширення судом у структурах переднього мозку.

Аналіз зазначених моделей хронічної ЕпА дозволяє зробити висновок, що модель пілокарпін-індукованих судом у щурів являє собою модель парціальних форм епілептичного синдрому з вторинною генералізацією, епілептичним статусом, розвитком спонтанних судом і є досить адекватною для дослідження патофізіологічних механізмів розвитку і припинення ЕпА.

Одним із доказів відповідності експериментальної моделі епілептичного синдрому до клінічних форм епілепсії є визначення профілю ефективності антиепілептичних препаратів (АЕП). Показано, що судомам, відтвореним із допомогою пілокарпіну в щурів і мишей, запобігали шляхом системного застосування діазепаму, клоназепаму, фенобарбіталу, вальпроєвої кислоти і триметадіону, а дифенілгідантоїн і карбамазепін були неефективними на цій моделі [27]. Судом-

мам, спричиненим уведенням пілокарпіну, також запобігали за допомогою баклофену, 2-хлораденозину і нестероїдного протизапального препарату — мефенамінової кислоти [28]. Етосукцимід і ацетозоламід спричинювали зниження порога виникнення пілокарпінових судом. Таким чином, наведені дані доводять, що профіль АЕП на моделі пілокарпінових судом не завжди відповідає ефектам їх дії на інших моделях судом [6; 29].

Разом з тим, усі АЕП були неефективними відносно судомної активності в умовах їх введення через 1 год після ін'єкції пілокарпіну, тобто протягом епілептичного статусу. Отже ЕпА, яка спричинюється за допомогою пілокарпіну, відрізняється значною резистентністю і являє собою модель хронічної епілепсії, резистентної до існуючих АЕП. На моделі ЕС-кіндлінгу також відзначалося зниження виразності ефектів дії АЕП у міру розвитку кіндлінгу, подібно до профілю АЕП на моделі пілокарпінових судом. На моделі хімічного кіндлінгу О. А. Шандра і співавтори (1996, 1999) показали, що в посткіндлінговому періоді (через 2 тиж після його завершення) чутливість до дії АЕП різко знижувалася [30]. W. Loscher та С. Rundfeldt (1991) уперше довели на моделі ЕС-кіндлінгу, що серед великої групи кіндлінгових тварин можна виділити підгрупу таких, які є резистентними до антиепілептичних ефектів дії фенітоїну, і пропонували її як першу експериментальну модель епілепсії, резистентної до АЕП.

У подальшому, моделюючи клінічну ситуацію з фармакорезистентною формою скроневої епілепсії, було зазначено, що у кіндлінгових тварин, резистентних до дії фенітоїну (non-responder), відзначалася також істотно менша чутливість до більшості застосовуваних у клініці АЕП. Відомо, що найважливішою характеристикою

фармакорезистентної епілепсії в клініці є те, що у більшості таких хворих спостерігається резистентність до багатьох, а часто до всіх АЕП з різними механізмами дії. На думку W. Loscher, поясненням цьому факту може бути низка факторів, у тому числі формування множинної фармакологічної резистентності, порушення транспортної функції мембранних білків, таких як Р-глікопротеїн і сімейство multidrug-resistance-associated білків, які зараз ідентифіковані у більшості клітин організму, включаючи ендотеліоцити судин гемато-енцефалічного бар'єру.

Разом з тим, однією з моделей вибору для скринінгу АЕП є судоми, які спричинені за допомогою максимальної електрошокової стимуляції. Оскільки більшість нових АЕП було відкрито на моделях ЕШС, можливо, це є однією з причин того, що кількість пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією істотно не змінилася після впровадження в клінічну практику нових АЕП [31].

Таким чином, дослідження нових АЕП слід проводити на моделях хронічної ЕпА якомога раніше, щоб збільшити можливість виявлення нових речовин з більш високою антиепілептичною ефективністю і більш низькою побічною дією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Loscher W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy // Trends. Pharmacol. Sci. — 2002. — Vol. 23, N 3. — P. 113-118.
2. Goodman J. H., Homan R. W., Crawford I. L. Kindled seizures activate both branches of the autonomic nervous system // Epilepsy Res. — 1999. — Vol. 34, N 2-3. — P. 169-176.
3. Goddard G. V., McIntire D. C., Leech C. K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation // Exp. Neurol. — 1969. — Vol. 25, N 2. — P. 305-330.
4. Киндлинг как модель формирования эпилептической активности / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, Р. Ф. Макулькин // Успехи физиол. наук. — 1988. — Т. 19, № 4. — С. 12-32.
5. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилеп-

тическая активность. — Одесса: Астропринт, 1999. — 191 с.

6. Loscher W. Animal models of drug-resistant epilepsy // Novartis Found Symp. — 2002. — Vol. 243. — P. 149-159.

7. Post R. M. Progressive changes in behavior and seizures following chronic cocaine administration: relationship to kindling and psychosis // E. H. Ellinwood Jr., M. M. Kilbey, ed. Cocaine and other stimulants. — N. Y.: Plenum Press, 1977. — P. 353-372.

8. McIntyre D. C., Wong R. K. Modification of local neuronal interactions by amygdala kindling examined in vitro // Exp. Neurol. — 1985. — Vol. 88, N 3. — P. 529-537.

9. Kairiss E. W., Racine R. J., Smith G. K. The development of the interictal spike during kindling in the rat // Brain Res. — 1984. — Vol. 322, N 1. — P. 101-110.

10. Гиппокамп как детерминантная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге / Г. Н. Крыжановский, Р. Ф. Макулькин, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 1985. — Т. 99, № 5. — С. 527-532.

11. Шандра А. А., Гнатковский В. В. Тормозные синаптические эффекты в гиппокампе крыс *in vitro* в отдаленном периоде киндлинга // Вісн. проблем біології і медицини. — 2001. — № 1. — С. 52-57.

12. Madeja M., Musshoff U., Speckmann E. J. Diversity of potassium channels contributing to differences in brain area-specific seizure susceptibility: sensitivity of different potassium channels to the epileptogenic agent pentylene-tetrazol // Eur. J. Neurosci. — 1997. — Vol. 9, N 2. — P. 390-395.

13. McNamara J. O., Bonhaus D. W., Shin C. Role of the substantia nigra in the kindling model of limbic epilepsy // Adv. Exp. Med. Biol. — 1986. — Vol. 203. — P. 139-146.

14. McNamara J. O. Emerging insights into the genesis of epilepsy // Nature. — 1999. — Vol. 399, N 6738. — P. 15-22.

15. Unilateral peri-substantia nigra catecholaminergic lesion and amygdala kindling / B. J. Alcala, S. L. Moshe, J. F. Cubells et al. // Brain Res. — 1986. — Vol. 370, N 2. — P. 388-392.

16. Годлевский Л. С. Функциональные механизмы антиэпилептической системы мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992. — 40 с.

17. Шандра А. А. Принципы и методы патогенетической терапии эпилепсии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985. — 45 с.

18. Антиэпилептическая система / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Успехи физиол. наук. — 1992. — Т. 23, № 3. — С. 53-77.

19. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Годлевский Л. С. Роль опиоид-

ных механизмов гиппокампа и черной субстанции в поведенческих и судорожных нарушениях // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 1991. — Т. 111, № 3. — С. 235-239.

20. Engel J. Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy // *Epilepsy Res.* — 1996. — Vol. 26, N 1. — P. 141-150.

21. Mossy fiber sprouting after recurrent seizures during early development in rats / G. L. Holmes, M. Sarkisian, Y. Ben-Ari, N. Chevassus-Au-Louis // *J. Comp. Neurol.* — 1999. — Vol. 404, N 4. — P. 537-553.

22. Tuunanen J., Pitkanen A. Do seizures cause neuronal damage in rat amygdala kindling? // *Epilepsy Res.* — 2000. — Vol. 39, N 2. — P. 171-176.

23. Goodman J. H. Experimental models of status epilepticus // *Neuropharmacology methods in epilepsy research* / S. L. Peterson, T. E. Albertson, eds. — CRC Press, Boca Raton, 1998. — P. 95-125.

24. Cavalheiro E. A., Riche D. A., Le Gal La Salle G. Long-term effects of intrahippocampal kainic acid injection in rats: a method for inducing spontaneous recurrent seizures // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1982. — Vol. 53, N 6. — P. 581-589.

25. Ben-Ari Y., Cossart R. Kainate, a double agent that generates seizures: two decades of progress // *Trends Neurosci.* — 2000. — Vol. 23, N 11. — P. 580-587.

26. Goddard G. V. Analysis of avoidance conditioning following cholinergic stimulation of amygdala in rats // *J. Comp. Physiol. Psychol.* — 1969. — Vol. 68, N 2. — P. 1-18.

27. Loscher W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy // *Epilepsy Res.* — 2002. — Vol. 50, N 1-2. — P. 105-123.

28. Differential effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on seizures produced by pilocarpine in rats / C. Ikonomidou-Turski, E. A. Cavalheiro, L. Turski et al. // *Brain Res.* — 1988. — Vol. 462, N 2. — P. 275-285.

29. Meldrum B. S. Neuropathological consequences of chemically and electrically induced seizures // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1986. — Vol. 462. — P. 186-193.

30. Chemical kindling: implications for antiepileptic drugs-sensitive and resistant epilepsy models / A. A. Shandra, A. M. Mazarati, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // *Epilepsia.* — 1996. — Vol. 37, N 3. — P. 269-274.

31. Loscher W., Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs // *Epilepsy Res.* — 2002. — Vol. 50, N 1-2. — P. 3-16.

УДК 615.213.015.2+557.146.1

О. А. Шандра, О. А. Кашченко

МОДЕЛІ Й ОСНОВНІ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ХРОНІЧНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

Подано огляд літератури, в якому наводяться дані про основні патогенетичні механізми розвитку хронічного епілептогенезу. Розглядаються механізми розвитку епілептичної активності на моделях, серед яких автори приділяють увагу кіндлінгу та епілептичному статусу. Наводяться дані про можливі механізми розвитку фармакологічної резистентності за умов хронічної епілептичної активності. Зроблено висновок про актуальність пошуку та проведення експериментальних досліджень нових моделей хронічного судомного синдрому, які допоможуть вивчити його патогенетичні ланки.

Ключові слова: епілептична активність, хронічні форми епілепсії, кіндлінг, пілокарпін.

UDC 615.213.015.2+557.146.1

O. A. Shandra, O. A. Kashchenko

THE MODELS AND THE MAIN PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF CHRONIC EPILEPSY

The literature data and the data of our own experimental investigations give the information about the main pathological mechanisms of chronic epilepsy. The mechanisms of the epileptic activity development using the kindling and status epilepticus models are discussed. Authors presented the data about the possible mechanisms of the pharmacological resistence development throughout the chronic epileptic activity. One could conclude about the importance of investigating of the new models that could help in the seizure syndrome pathogenesis studying.

Key words: epileptic activity, chronic forms of epilepsy, kindling, pilocarpin.

УДК 612.6:616.43

А. А. Зелинский, д-р мед. наук, проф., Е. О. Воскресенская, канд. мед. наук

ЭНДОКРИННЫЕ ДИЗРУПТОРЫ И СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Сообщение 1

Одесский государственный медицинский университет

Действие ряда чужеродных соединений (ксенобиотиков) подобно гормонам. Оно может проявляться в виде эстрогенных, андрогенных, тиреоидных и иных эффектов, либо в форме той или иной гормональной недостаточности.

По мере расширения списка химических загрязнителей среды стала очевидной неотлож-

ность изучения их отдаленных эффектов.

По современной терминологии, эндокринные дизрупторы (ЭД) — это органические соединения, которые связываются с белками ядерных гормонов [69; 72; 76; 95]. К семейству ядерных гормонов относятся стероиды, тереоиды, ретиноиды и активированные (гидроксилирован-

ные) формы витамина D3. Белки системы ядерных гормонов представлены рецепторами, белками-транспортерами и ферментами.

В Европейском сообществе, США и Японии в 1995–2000 гг. созданы программы по ЭД, под эгидой которых ежегодно проводятся конференции по оценке их риска для здоровья насе-

ления [60; 62; 63]. Рабочие группы изучают влияние на репродуктивную систему, нейрогенные, канцерогенные, иммуногенные токсические эффекты ЭД, а также их влияние на половую дифференцировку и половое развитие в популяциях животных и человека [15; 63–65; 67].

Известно, что ЭД могут нарушать гормональный гомеостаз, проявлять эстрогенный, антиэстрогенный или другой эндокринный эффект, так как эти органические соединения имеют некоторое сходство по химической структуре с гормонами, и, в первую очередь, по форме молекул [21; 94]. Это сходство определяет способность молекулы дизруптора связываться с транспортером, рецептором-коферментом метаболизма стероидных гормонов.

Белки-эстрогенорецепторы, как и другие рецепторные макромолекулы имеют «ниши»-сайты, в которые входят связывающиеся молекулы гормонов. И молекула эстрадиола, и молекула синтетического эстрогена имеет два гетероатома кислорода, находящиеся на строго определенном расстоянии. Эти атомы обеспечивают связывание эстрадиола с аминокислотами рецептора водородными связями. Сопоставление структуры эстрадиола, синестрола и ДДТ выявляет при общем различии их химической природы черты сходства: противоположные гетероатомы (у ДДТ вместо кислорода — хлор) расположены на одинаковом расстоянии друг от друга. Вследствие этого молекула ДДТ, входя в нишу рецептора эстрогенов, может связываться

с теми же аминокислотами и примерно с той же прочностью, что и молекула природного гормона. Главные условия — объем и форма ниши рецептора соответствуют молекуле дизруптора [62; 92; 95].

Другим примером первичного эффекта эндокринного дизруптора является ингибирование фермента 5-альфа-редуктазы, катализирующей превращение тестостерона в 5-альфа-дигидротестостерон (ДТС). При связывании с этим ферментом ЭД прекращается переход тестостерона в ДТС и начинается его избыточное накопление [75; 97]. При воздействии ЭД, например ДДД, на фермент ароматазу прекращается превращение тестостерона в эстрадиол, что приводит к эстрогенной недостаточности [65; 74; 76; 78].

Таблица 1

Основные эффекты эндокринных дизрупторов

| Дизрупторы | Первичные эффекты с этиологической установленной связью | Автор |
|--------------------------------------|--|---------------|
| Пестициды ДДТ, ДДД, ДДЕ | Дети, Испания Задержка полового развития; патология развития; высокий уровень крипторхизма; обнаружение химикатов в образцах жировой ткани у детей, живущих возле теплиц | [82] |
| | Популяция дикой пантеры во Флориде Падение фертильности; врождённые уродства; аномалии сперматогенеза, отсутствие разницы в уровне эстрогенов плазмы у мужских и женских особей; тиреоидная дисфункция; иммуносупрессия | [63] |
| | Птицы района Великих Озер, США Явления демаскулинизации и феминизации в популяции птиц, питающихся рыбой из загрязнённых водоёмов | [72] |
| | Рыбы, Акапулько Нарушение половой дифференцировки, гермафродитизм | [65] |
| | Потомство грызунов после внутриутробного воздействия Нарушение поведенческих реакций «освоения» территории | [79] |
| | Жёны рыбаков озера Онтарио, Канада Укорочение длительности менструального цикла на 2,23 дня у потребляющих в среднем одну рыбу в месяц | [72] |
| ПХБ (полихлорированные бифенилы) | Популяция обезьян, Миссисипи Нарушение репродуктивной функции; падение плодовитости, рак яичек; тиреоидная и иммунная дисфункция | [62] |
| | Мужчины, рабочие завода в Северном Вестерне, США Резкое снижение уровня тестостерона и увеличение уровня лютеинизирующего гормона в плазме крови | [99] [100] |
| ТХДД (тетрахлордibenзоксин) | Крысы, малые дозы Нарушение половой дифференцировки; перегородки влагалища; расщелины фаллоса; бесплодие обоих полов | [66] |
| | Дети после внутриутробного воздействия, Нидерланды Нарушение локомоторных, поведенческих реакций, олигофрения | [59] |
| ПХУ (полихлорированные углеводороды) | Потомство крыс При перитонеальном воздействии изменяют уровень тиреоидных гормонов в мозге на ранних стадиях, когда ТГ необходимы для развития головного мозга. Обнаружен в глиальных белках, синаптозине, кальциневрине, серотонинергических нейромедиаторах до 90-го дня постнатального развития | [70] |

Толчком к постановке проблемы эндокринных дисрупторов послужили наблюдения нарушений половой функции популяций рыб, рептилий и птиц. Резкое падение фертильности аллигаторов после выброса ДДТ, морфологические изменения в тестикулах самцов рыб, явления феминизации и демаскулинизации у животных, нарушение полового поведения при воздействии ряда экотоксикантов подтверждает гипотезу их первичных эффектов на эндокринную систему [55; 59; 60]. В табл. 1 представлены основные эффекты ЭД, описанные в отчете рабочей группы по оценке риска ЭД для здоровья человека и окружающей среды.

Исследования Mattisona D. [78] показали, что экотоксиканты с эндокринно-дисрупторным потенциалом могут быть обнаружены в тканях гонад и даже в фолликулах и семенной жидкости. У жителей Великих озер (США) в семенной жидкости были обнаружены ДДТ, ДДЕ, находящиеся в воде как загрязнения, связанные с сельскохозяйственной деятельностью [59; 72]. Токсиканты, проникая в семенную плазму, могут адсорбироваться на сперматозоидах и оказывать неблагоприятное влияние на яйцеклетки, сам процесс оплодотворения и зародыши ранних стадий развития. Наблюдались также нарушения дифференцировки сперматозоидов и сперматид, астено- и тератоспермия. Таким образом, агрессия на потомство существует со стороны матери и со стороны отца (помимо воздействия среды) [52; 79; 81–83]. Доказательством влияния ухудшающихся экологических условий на репродуктивную систему является динамика спермограмм за последние 50 лет. Основные данные (концентрация, подвижность, морфология спермы) значительно ухудшились, что привело к пересмотру границ показателей нормоспермии эякулянта с 60 млн/мл, в 70-е гг. до

20 млн/мл в настоящее время (рекомендации ВОЗ) [27; 30; 31; 100].

Актуален вопрос о последствиях хронического воздействия малых доз токсикантов, в том числе не превышающих ПДК вредных веществ [1; 2; 5; 6; 8; 33; 34; 37; 38; 45]. Было отмечено, что уязвимость женских половых клеток к действию вредных факторов проявляется больше в определенные периоды полового цикла. Это происходит при попадании агента в организм женской особи в перiovуляторный период, совпадающий по времени с активными мейотическими преобразованиями в половой клетке, т. е. на заключительных этапах гаметогенеза, включающих и начальные стадии оплодотворения. Этот период репродуктивного процесса следует рассматривать как критический [11; 14; 16; 25; 26; 44; 46].

Не все вещества при их обычной концентрации проникают через гематофолликулярный (гематотестикулярный) барьер. Экотоксиканты, преодолевая эти барьеры, оказывают влияние на гонады и половые клетки опосредованно, через центральные (гипоталамус-гипофиз) регулирующие механизмы [1; 2; 27; 32; 47; 77; 101].

Оказалось, что ряд ЭД (в том числе и пестициды) вызывают нарушения менструального цикла и состояние ановуляции [39; 40; 49–51; 61; 66; 85; 86]. Ановуляция и нарушения менструального цикла связаны в этих случаях с изменением ритма и уровня секреции гипофизом гонадотропинов [19; 21; 25; 59; 91]. Расстройства менструального цикла имеют неспецифический характер, независимо от особенностей поллютанта. Характерна периодизация: период умеренных изменений продолжительности цикла и величины кровопотери, затем фаза адаптации, сменяющаяся фазой дезадаптации, проявляющейся ановуляторным состо-

янием, гипо- или аменореей, недостаточностью лютеиновой фазы и т. п. [9; 10; 31].

Другим эффектом является конкурентное связывание с рецепторами клеток теки и зернистого слоя яичников, гипоталамуса, гипофиза. Они могут выступать как антагонисты гонадотропных гормонов, оказывая влияние на их секрецию. J. Torpaci [90] показал, что это может привести к изменению гормонального профиля фолликула с эстрогенного на андрогенный и к его атрезии. Одной из основных причин нарушений менструальной функции является избыточное количество андрогенов или андрогеноподобных стероидов, исходящих из разных источников: надпочечников, яичников, эктопических очагов, а также экзогенного происхождения [1; 10; 56; 97]. Возможными причинами гиперандрогении являются ингибирование ферментов, регулирующих биосинтез стероидных гормонов, и дисрупция рецепторов андрогенов ксенобиотиками. Гиперандрогения возникает при избыточной активности свободных форм андрогенных или андрогеноподобных стероидов вследствие интенсивного стероидогенеза либо нарушения нейтрализации стероидов [53; 58; 87]. Первые симптомы гиперандрогении связаны с пубертатом в силу активизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и снижения уровня секстероидсвязывающего глобулина, обладающего высокой аффинностью к тестостерону. Акне, гипертрихоз, гирсутизм — клинические проявления гиперандрогении или признаки «стертой» вирилизации [88].

Ксенобиотики могут влиять на процессы внутрифолликулярного перезревания яйцеклетки [72; 83; 96]. У человека десинхронизация процессов созревания ооцитов и овуляции чаще всего возникает при смене ановуляторных и овуляторных циклов (например, в пубер-

Источники поступления эндокринных дизрупторов на территории Украины

| Химическое название | Основные источники загрязнения | Автор |
|---|--|-----------------|
| Полихлорированные дибензодиоксины и дибензофураны | Промышленные поллютанты Атмосферный воздух — дымовые газы от сжигания производственных отходов, мусора; ТЭЦ на угле, грузовые автомобили, производство бумаги и целлюлозы; почва и сточные воды; пища — жир и печень с/х животных, молочные продукты | [29; 33] |
| Полихлорированные бифенилы | Атмосферный воздух — дымовые газы; почва — корма с/х животных; вода — илистые осадки дна водоемов; пища — мясо и жир китов, птиц, питающихся рыбой, коровье молоко, упаковочные материалы продуктов питания | [9; 21; 26; 28] |
| Фенолы | Консерванты дерева, кожи, текстиля, овечья шерсть, акриловые волокна, лакокрасочные материалы; пища — рыба, томаты, яблоки, зерновые культуры, тростниковый сахар | [29] |
| Хлорорганические ароматические: ДДТ; ДДЕ нитрофен; броморг. Ароматические: децис; фанерон | Пестициды Сточные и поверхностные воды; почва — с/х удобрения; пища — овощные, плодовые, зерновые, бахчевые культуры; рыба; мясо птицы, свиней, крупного рогатого скота | [1; 9; 40; 50] |
| Фосфоорганические ароматические: метатион; фозалон | Атмосферный воздух; сточные и поверхностные воды; пища — овощные (особенно картофель, корнеплоды, молоко) | [1; 43] |

татном периоде полового созревания) [31; 89; 90].

Анализ демографических сдвигов показал, что ухудшение качества потомства произошло быстрее, чем это позволяют объяснить наследственные закономерности: в 70-е гг. рождалось около 10 % детей с отклонениями и врожденными нарушениями, в 80-е — около 25 %, в 90-е — до 69 % [3; 4; 7; 12; 35; 36]. Ю. А. Гуркин предложил гонадотоксическую гипотезу возникновения демографических проблем, которая согласуется с перечисленными фактами.

С нашей точки зрения, эта гипотеза не объясняет ряд факторов. Согласно классификации ВОЗ, к врожденным порокам развития относятся «возникающие в антенатальном периоде развития нарушения структурного, функционального (поведенческого) и «биохимического» характера». Таким образом, к ним относятся не только «большие» морфологические пороки, но и отдаленные последствия в виде нарушений метаболических процессов, поведенческих реакций, общего развития ребенка [12; 27; 41; 42; 44; 46; 54; 57]. Мы не исключаем,

что некоторые нарушения полового развития, проявляющиеся в периоде полового созревания, являются следствием антенатального воздействия ЭД. Эта гипотеза подтверждается следующими фактами: нарушение половой дифференцировки мозга, которая длится до 18-й недели развития, возможна под влиянием прогестинных, кортикостероидов, антиандрогенов и эстрогенов [10; 12; 23; 24; 27]. Известно о структурном сходстве молекул ЭД перечисленных соединений, поэтому понятен механизм их эмбриотоксичности. Патологические состояния, наблюдаемые на территориях с повышенным уровнем ЭД, могут быть суммированы следующим перечнем (по данным Report of the Working Group on Endocrine Disruptors, 1999) [65].

1. Нарушение сперматогенеза: снижение общего числа и количества нормальных сперматозоидов — аномалии сперматогенеза. Резкое снижение фертильности у обоих полов.

2. Повышение количества самопроизвольных аборт, мертворождений, врожденных пороков развития, ранней постнатальной смертности.

3. Учащения аномалий строения мочеполовой сферы (особенно гипоспадии, крипторхизма, перегородки влагалища), недоразвития внутренних половых органов. Увеличение частоты нарушений половой дифференцировки.

4. Рост злокачественных образований гормонозависимых органов, особенно молочной железы, простаты, гонад.

5. Учащение патологии полового развития, задержка полового развития, нарушения менструальной функции, явления гипогонадизма и евнухидизма в популяции подростков.

6. Явления маскулинизации у женских особей и феминизации у мужских особей. Увеличение частоты тиреоидной дисфункции у взрослых и нарушение развития ЦНС, связанные с тиреоидной дисфункцией у детей.

7. Изменение соотношения полов в популяции и увеличение встречаемости дизиготных близнецов в популяции 60–80-х гг.

8. Нарушения иммунного ответа и иммуносупрессия.

Т. Weise [97] рассматривает эти факты как раннее тревожное предупреждение природы. В последние четыре десятилетия

тия наблюдается рост эндокриннозависимых новообразований молочных желез, простаты и гонад [59; 64; 80; 84; 98]. В некоторых регионах в водной среде и даже в питьевой воде выявлены природные и синтетические эстрогены [12; 28; 29; 34; 40; 43; 45].

Первые сведения о дизрупторных эффектах синтетических эстрогенов были получены при применении диэтилстильбэстрола (ДЭС). С 1947 г. этот препарат назначался женщинам с угрозой прерывания беременности [68; 71]. В 1971 г. Гербест и Ульфелдур обнаружили у дочерей этих женщин аномалии развития половых органов, аденокарциномы влагалища, а у сыновей — патологию полового тракта в виде крипторхизма и эпидидимальных кист. Эти данные рассматриваются как подтверждающие зависимость эффектов токсинов от критического периода [64; 69; 70; 72]. В этих наблюдениях впервые показано, что эффекты ЭД, проявляющиеся во взрослом организме потомства, могут не обнаруживаться при рождении и в период детства. Таким образом, установлена возможность токсических эффектов с чрезвычайно длительным (10–25 лет) латентным периодом. Причем последствия эти могут быть тяжелее любого врожденного порока [62]. По-видимому в эмбриональном, фетальном и юве-

нильном периодах ЭД воздействуют на организм иными механизмами, чем у взрослых [27; 31; 64].

К критическим относят те периоды онтогенеза, в регуляции которых эндокринная система играет особо важную роль [17; 18; 22; 27; 30; 52]. Критические стадии характеризуются различной длительностью, специфической видовой и органной чувствительностью, т. е. существует генетическая изменчивость и вариабельность ответов на воздействие ЭД [62; 63; 72; 73]. Некоторые агенты могут взаимодействовать с разными рецепторами одновременно, т. е. возникает множественный механизм действия единичного агента. Возможна обратная картина, когда несколько причин (агентов) вызывают единичный эффект [67]. Действие на организм ЭД может быть обратимым (вследствие дальнейшего созревания) и необратимым при воздействии на дифференцировку (эти эффекты имеют длительный латентный период) [80].

Необходимо помнить о способности ЭД к биокумуляции (т. е. накоплению), например, диоксинов в жировой ткани [20; 99; 101]. Помимо упомянутых первичных эффектов связывания с рецепторами, белками-транспортерами или ферментами гормонов, ЭД могут также действовать через гипоталамо-гипофизарную ось, вовлекая в

ответ паракринные и аутокринные сигнальные пути [72].

В изученных источниках классификации пестицидов [1; 5; 9; 25; 37; 40; 48; 50; 61] не отражена их химическая структура, что существенно затрудняет понимание проблемы.

Нами суммированы возможные источники поступления основных классов ЭД на территории Украины (табл. 2) и систематизированы основные пестициды, применяемые в регионе обследования, по химической структуре и их сродству к рецепторным белкам системы половых гормонов, что в определенной степени может быть использовано в разработке тех или иных способов защиты организма от отрицательного воздействия ЭД (табл. 3).

Для характеристики риска принята концепция токсически эквивалентных факторов (ТЭФ) [69]. Необходимым инструментом для успешного решения задачи являются модели QSAR (Quantitative Structure — Activity Relationships: динамическая структура — активность вещества), позволяющая прогнозировать эндокринно-дизрупторный потенциал химических агентов [30; 55; 93; 95; 96].

Перечисленные задачи весьма актуальны для нашей страны, о чем свидетельствует Национальный доклад о состоянии природной среды в Украине [29]. При обследовании обнаружены ДДТ и его метабо-

Таблица 3

Характеристика основных эндокринных дизрупторов, применяемых на территории Украины

| Название | Брутто формула М | Гормональная активность или гонадотоксичность в эксперименте |
|--|--------------------------|--|
| Нитрофен (нитрохлор) | $C_{12}NO_3Cl_2H_7$ | Не изучена. Двукратное введение беременным мышам вызывает гибель 100 % потомства |
| Метоксихлор | $C_{16}O_2Cl_3H_{15}$ | Эстроген, ингибитор ароматазы |
| ДДТ | $C_{14}Cl_5H_9$ | Ингибитор ароматазы |
| Апплауд (бупрофезин) | $C_{16}N_3OSH_{23}$ | Антиандроген, вызывает снижение плодовитости самок, ингибитор ароматазы |
| Синэстрол, (гексэстрол) | $C_{18}O_2H_{22}$ | Эстроген, лекарственное средство |
| Фозалон (золон, рубитокс, бензофосфат) | $C_{12}NO_4S_2PClH_{15}$ | Антиандроген, ингибитор ароматазы |

лит ДДЕ; изомеры ГХЦГ (гексахлорциклогексан): тиодан; тефлан; рогор. Диапазон превышения ПДК для ДДТ составляет от 1,3 до 2,9 ПДК. Во всех прибрежных районах Черного моря в воде и в донных отложениях содержится ДДТ и его основные метаболиты [11; 28].

Высокая загрязненность продуктов питания отмечена в Одесской области и в Крыму. В этих районах выявлена корреляция с заболеваемостью детей [11; 13; 16; 40; 41; 45; 49; 50]. При этом следует помнить, что в районах с высоким уровнем загрязнения пестицидами они постоянно обнаруживаются в женском молоке [1; 3; 9; 11; 12; 25; 33; 50].

Ряд особенностей формирующегося организма определяют его повышенную чувствительность к экотоксикантам. К ним относятся:

1) существование критических периодов развития нервной, иммунной и репродуктивной систем;

2) особенности процессов обмена растущего организма, незрелость ферментных систем детоксикации;

3) ограниченные функциональные возможности печени и почек, направленные на элиминацию ксенобиотиков;

4) интенсивные процессы формирования межнейронных связей в мозге и миелинизации нейронов;

5) относительно высокое содержание подкожной жировой клетчатки, создающей условия для депонирования липофильных ксенобиотиков [6; 8; 21; 38; 65].

Эти особенности отражают «открытость» всех систем растущего организма для окружающей среды. Ю. Е. Вельтищев указывает на то, что понятие ПДК (предельно допустимые концентрации) здесь неприемлемо, за основу должна быть принята линейная беспороговая модель, т. е. опасны любые концентрации и дозы ксенобиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдурахманова Ф. М.* Физическое и половое развитие девочек и девушек, подвергшихся воздействию пестицидов в антенатальном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. — Т., 1997. — 35 с.

2. *Азизова О. Н.* Патоморфология гипоталамуса при введении бутифоса // Матер. науч. конф. «Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды» — Л., 1987. — С. 6-8.

3. *Анализ основных показателей здоровья населения Украины и ресурсов здравоохранения за 1990–1996 гг.* — К.: Трелакс, 1997. — 139 с.

4. *Анализ гинекологической и венерической заболеваемости у несовершеннолетних / В. В. Циснецкий, Л. И. Гончар, А. В. Циснецкая и др.* // Буковин. мед. вісник. — 2000. — Т. 4, № 2-3. — С. 15-18.

5. *Бадаева Л. Н.* Потенциальная опасность воздействия хлорорганических пестицидов на систему мать — плод — потомство // Врач. дело. — 1986. — № 6. — С. 104-106.

6. *Баранов А. А., Волкова О. В., Сивочалова О. В.* Гистофизиологические перестройки в репродуктивной системе в условиях воздействия пестицидов // Матер. науч. конф. «Медико-экологические проблемы охраны материнства и детства». — Новгород, 1993. — С. 138-140.

7. *Барышников И. И.* Критерии оценки здоровья и качества среды обитания // Токсикол. вестник. — 1996. — № 4. — С. 10-13.

8. *Богатирьова Р. Ф., Вороник Б. М., Іркіна Т. К.* Здоров'я жінок та дітей України // Програма розвитку ООН. — К., 1997. — 152 с.

9. *Василос А. Ф.* Цитотоксические и генетические свойства пестицидов. — Кишинев: Штиинца, 1980. — 120 с.

10. *Вельтищев Ю. Е.* Экопатология детского возраста // Педиатрия. — 1995. — № 4. — С. 26-32.

11. *Вержаский П. С.* Влияние комбинированных пестицидов на репродуктивную систему женщин и профилактика осложнений у женщин, работающих на химическом производстве: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. — Харьков, 1978. — 18 с.

12. *Воскресенская Е. О.* Валеологические подходы к предупреждению и лечению нарушений полового созревания девочек, вызываемых экотоксикантами // Матер. науч. конф. «Сучасні досягнення валеології та спортивної медицини». — Одеса: Чорномор'я, 1999. — С. 198-199.

13. *Воскресенский О. Н.* Основные классы физиологически активных веществ в естественной системе органических соединений // Хим.-фарм. журнал — 1997. — № 5. — С. 18-22.

14. *Вредные вещества в промышленности / Под ред. Э. Н. Левиной, И. Д. Гадаскиной.* — Л.: Химия, 1985. — 461 с.

15. *Грязнова Т. П., Медникова В. Г.* О влиянии пестицидов на физическое развитие новорожденных // Матер. науч. конф. «Гигиенические и медицинские аспекты охраны здоровья тружеников села». — М., 1989. — С. 45-47.

16. *Гуркин Ю. А.* Экологические помехи ретрансляции качества здоровья потомства // Матер. науч. конф. «Гигиена, экология и репродуктивное здоровье подростков». — СПб., 1999. — С. 4-7.

17. *Гуркин Ю. А.* Ювенильная гинекология: Пособие для врачей. — СПб., 1993-1994. — Т. 1-2. — 88 с.

18. *Дегтярь В. Г., Кушлинский Н. Е.* Метаболизм андрогенов // Успехи совр. биологии. — 2000. — Т. 120, № 1. — С. 48-59.

19. *Динерман А. А.* Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития. — М.: Медицина, 1980. — 89 с.

20. *Експериментальне вивчення ембріотоксичної дії лікарських засобів: Метод. рекомендації / Т. Ф. Бишковець, В. С. Даниленко, А. В. Матвієнко та ін.* — К., 2000. — 40 с.

21. *Загрязнение пестицидами окружающей среды в Одесской области и его гигиеническое значение / Л. И. Звольский, Л. Е. Гоцуляк, П. С. Ников и др.* // Экология и здоровье матери и ребенка: Сб. науч. тр. — Одесса, 1991. — С. 88-92.

22. *Запорожан В. М., Сердюк А. М., Бажора Ю. І.* Спадкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатологічній практиці. — К.: Здоров'я, 1997. — 360 с.

23. *Заяц Л. Д., Неумолотова И. В.* Ранняя диагностика нарушений физического развития девочек и девушек // Некоторые вопросы акушерско-гинекологической эндокринологии. — Саратов, 1986. — С. 18-21.

24. *Зелинский А. А., Воскресенская Е. О.* Экотоксиканты и нарушения полового созревания девочек // Матер. науч. конф. «Актуальные вопросы гинекологии детей и подростков». — Харьков, 1999. — С. 53-55.

25. *Иванова Р. Д.* Контактномикроскопическое и флюориметрическое исследование гаметофолликулярного барьера яичников в клинике и эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.17. — Л., 1973. — 29 с.

26. *Йен С. С., Джаффе Р. Б.* Репродуктивная эндокринология: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1998. — Т. 1. — С. 422-530.

27. *Каган Ю. С.* Основные результаты и задачи по токсикологии пестицидов // Гигиена труда. — 1986. — № 8. — С. 1-5.

28. Касаткина О. П. Современные аспекты роста и развития детей (эндокринная регуляция) // Педиатрия. — 1995. — № 4. — С. 33-36.
29. Коколина В. Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. — М.: Мед. информ. агенство, 1998. — 286 с.
30. Колесникова Т. Н. Преждевременное угасание репродуктивной функции как проявление экологической дезадаптации // Роль экологических и производственных факторов в патологии репродуктивной функции. — М., 1992. — С. 68-70.
31. Клиорин А. И. Биологические проблемы учения о конституциях человека. — Л.: Наука, 1979. — 162 с.
32. Корте Ф. Экологическая химия. — М.: Мир, 1997. — 532 с.
33. Критические периоды в пубертатном развитии девочек / М. Н. Мельникова, О. Н. Савченко, Л. Н. Можейко и др. — Акушерство и гинекология. — 1991. — № 10. — С. 34-37.
34. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / Под ред. И. П. Западнюка. — К.: Вища шк., 1983. — 297 с.
35. Лабораторные занятия по курсу гистологии, цитологии и эмбриологии / Под ред. Ю. И. Афанасьева, А. Н. Яцковского. — М.: Медицина, 1999. — 319 с.
36. Мазорчук Б. Ф. Беременность и роды у женщин, проживающих в зонах воздействия пестицидов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01. — К., 1988. — 38 с.
37. Марцонь Л. В. Гормональные пестициды и их влияние на эмбрионное развитие // Матер. науч. конф. «Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды». — Л., 1987. — С. 144-148.
38. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 2000. — Т. 2. — 685 с.
39. Медведь В. И., Викторов А. П., Левцкий Е. Л. Тератогенное действие лекарств // Фармакол. вісник. — 2000. — № 4. — С. 23-24.
40. Надворный Н. Н., Сидяченко А. И., Килдышева А. И. Санитарно-эпидемиологическое состояние Одесской области // Матер. науч. конф. «Экология и здоровье матери и ребенка». — Одесса, 1991. — С. 7-9.
41. Национальный доклад о состоянии окружающей природной среды на Украине. — К., 1997. — С. 3-9.
42. Некоторые вопросы изучения связи между строением химических соединений и их действием на репродуктивную функцию и эмбриогенез / Т. Р. Зилькирнаев, Т. С. Соломинова, Л. А. Тюрина, Г. Г. Максимов // Токсикол. вестник. — 1999. — № 2. — С. 17-20.
43. Никитин А. И. Факторы среды и репродуктивная система человека // Морфология. — 1998. — Т. 114, № 6. — С. 7-16.
44. Николаева В. М., Жимерова И. К. Влияние экологических факторов на распространение эндокринных заболеваний // Эндокринология: Респ. межвед. сб. — К., 1999. — Т. 4, № 2. — С. 265-267.
45. Поздняковский В. Н. Гигиенические основы питания, безопасность и экспертиза продовольственных товаров. — Новосибирск: Наука, 2000. — 446 с.
46. Проблемы нормы в токсикологии / Под ред. И. М. Трахтенберга. — М.: Медицина, 1991. — 203 с.
47. Растительные лекарственные средства / Под ред. Н. П. Максютиной. — К.: Здоров'я, 1985. — 279 с.
48. Репродуктивне та статеве здоров'я підлітків в Україні. — К., 1999. — С. 42-53.
49. Репродуктивні втрати / Под ред. В. Н. Серова. — М.: Успех, 1997. — 188 с.
50. Рязанова Р. А., Гафурова Т. В. Действие комбинированной смеси пестицидов хлорофоса и цинеба на гонады крыс // Матер. науч. конф. «Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды». — Л., 1983. — С. 174-177.
51. Сай С. Ю. Некоторые показатели репродуктивной системы после острого отравления пестицидами // Влияние сельскохозяйственных факторов на репродуктивную систему женщины, плод и новорожденного. — М., 1986. — С. 39-41.
52. Союнов М. А. Становление репродуктивной системы девушек в экологических условиях Приаралья: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00. 9. — М., 1998. — 30 с.
53. Спирidonov A. M. Остаточные количества пестицидов в продуктах питания и их влияние на здоровье человека // Здоровье населения и среда обитания: Информ. бюл. — 2000. — Вып. 82, № 1. — С. 17-20.
54. Стрижова Н. В., Машиева Л. Д. Влияние ксенобиотиков на беременность // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 3. — С. 20-23.
55. Стрикаленко Т. В. Об оценке действия лекарственных препаратов: экологический аспект // Матер. науч. конф. «Актуальные проблемы лекарственной токсикологии». — М., 1990. — Т. 3. — 295 с.
56. Структурные преобразования органов и тканей на этапах онтогенеза в норме и при воздействии антропогенных факторов // Матер. науч. конф. «Проблема экологии в медицине». — Астрахань, 1996. — 276 с.
57. Сучасні клініко-епідеміологічні особливості затримки розвитку плода у вагітних в Одеському регіоні / В. М. Запорожан, Н. М. Нізова, Н. М. Рожковська, В. А. Нікітюк / ПАГ. — 1998. — № 9. — С. 109-112.
58. Терешкова Л. П. Организация госэпиднадзора за производством и использованием пестицидов и агрохимикатов // Здоровье населения и среда обитания: Информ. бюл. — 2000. — Вып. 82, № 1. — С. 6-10.
59. Терехова М. Н. Современные представления о критических периодах развития яичников в динамике антенатального и постнатального онтогенеза для профилактики овариальных нарушений // Матер. науч. конф. по гинекологии детей и подростков. — Барнаул; Белокуриха, 1996. — С. 68-69.
60. Флавоноиды и онтогенез растений и их практическое использование / Под ред. В. Г. Минаевой. — М.: Наука, 1978. — С. 28-47.
61. Хамидов М. В. Влияние малых доз гексахлорина на репродуктивную функцию кролика и на состояние потомства // Матер. науч. конф. «Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды». — Л., 1983. — С. 200-203.
62. Хусинов А. А. Глюкокортикоидная функция коры надпочечников при воздействии на организм фосфорорганических химикатов // Матер. науч. конф. «Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды». — Л., 1987. — С. 240-242.
63. Цаллагова Л. В. Течение беременности, родов и состояние новорожденного у женщин, работающих в зонах экологического риска // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 3. — С. 56-58.
64. Шенельська Н. Р. Репродуктивна токсичність пестицидів та експериментальне обґрунтування профілактичних заходів: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.06. — К., 2000. — 35 с.
65. Эндокринология / Под ред. Н. Левина. — М.: Практика, 1999. — С. 325-345.
66. Adlercreutz H., Markkanen H., Watanabe S. Plasma concentrations of pvttoestrogens un Japanese men // Pharmacology. — 1993. — Vol. 342. — P. 1209-1211.
67. Ankley G. T. Retrospective analysis of the ecological risk of contaminant mixtures in aquatic sediments // Human Ecol. Risk Asses. — 1997. — N 4. — P. 137-139.
68. Aschengran A., Zierler S., Cohen A. Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcome // Arch. Environ Health (US). — 1993. — Vol. 48, N 1. — P. 105-113.
69. Apter D., Vichko R. J. Serum Prenenolone, progesterone, 17 α -hydroxypregesterone, testosterone and 5 α -dihydrotestosterone during felame

- puberty // *Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1977. — Vol. 45. — P. 1035-1042.
70. *Bradbery S. P.* Predicting modes of toxic action from structure. SAR QSAR // *Environ Res.* — 1994. — N. 2. — P. 89-104.
71. *Broidie A., Hossaini A., Svendsen G.* The importance of estrogen receptor metabolism and bioavailability // *Food. Chem. Toxicol.* — 2000. — Vol. 38. — P. 555-564.
72. *Bongiovanni A.* Congenital adrenal hyperplasia and related conditions // *Metabolic Basis of Inherited Disease*, McGraw. — Hill. — N. Y., 1977. — 124 p.
73. *Cetinkaya M., Duszwen J.* Organochlorurückstand in Muttermilch türkischer rauch in der Bundesrepublik und der Türkei // *Act. Ernährungs med.* — 1983. — Bd. 8, N 5. — P. 213-216.
74. *Chapin R. E., Stevens J. T., Hughes C. L.* Endocrine modulation of reproduction // *Fundament. Appl. Toxicol.* — 1996. — Vol. — P. 1-17.
75. *Chen L., O'Valley B.* Mechanism of action of the sex steroid hormones // *N. Engl. J. Med.* — 1976. — Vol. 294 — P. 1322.
76. *Colborn T., Vom. Saal F. S., Soto A. M.* Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans // *Environ. Health Perspect.* — 1993. — Oct. — Vol. 101 (5). — P. 378-384.
77. *Cooper R., Kavlock R.* Endocrine disruptors and reproductive development: a weight-of-evidence overview // *J. Endocrinol.* — 1997. — Feb. — Vol. 152. — P. 159-166.
78. *Constantinou A., Huberman E.* Genistein as an inducer of tumor cell differentiation-possible mechanism of action // *Proc. Soc. Experim. Biol. Med.* — 1995. — Vol. 208. — P. 109-115.
79. *Endocrine* Aktive Chemicals in the Environmental. — Berlin, 1995. — March. 9-10. — P. 18-27.
80. *Endocrine Disruptor Screening Program.* — Washington, 1998. — Dec. 25028. — P. 37-42.
81. *Facemire C., Gross T., Guillette L.* Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? // *Environ. Health. Perspect.* — 1995. — May. — Vol. 103 (Suppl. 4.) — P. 79-86.
82. *Foster W. G.* Endocrine disruptors and development of the reproductive system in the fetus and children: is there cause for concern? // *Can. J. Public. Health.* — 1998. — May-June. — Vol. 89 (Suppl. 1.) — P. 37-46; 52.
83. *Feist S. W.* CSTE Opinion on Human and Wildlife Health Effects of Endocrine Disrupting Chemicals // Report of the Working Group on Endocrine Disruptors of the Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE). — 1999. — P. 17-19.
84. *Genistein*, Diadzein and their B-glycozide conjugates: antitumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets / L. Coward, N. Barnes, K. Setcell, S. Barnes // *I. Agric. Food Chem.* — 1993. — Vol. 41. — P. 1961-1967.
85. *Gray L. E., Ostby J. S.* In utero 2, 3, 7, 8 — tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters reproductive morphology and function in female rat offspring // *Toxicol-Appl-Pharmacol.* — 1995. — Aug. — Vol. 133 (2). — P. 285-294.
86. *Guillette L. J.* Endocrine disrupting environmental contaminants and developmental abnormalities in embryos // *Human Ecol. Risk Assess.* — 1995. — N 1. — P. 25-29.
87. *Henderson B. E., Benton B., Cogsgrove M.* Urogenital tract abnormalities in sons of women treated with diethylstilbestrol // *Pediatrics.* — 1976. — Vol. 58. — P. 505-507.
88. *International Workshop on Endocrine disruptor.* — Washington, 1997. — January, 23-25. — P. 7-11.
89. *Interactions* of persistent environmental organohalogenes with the thyroid hormone system: mechanisms and possible consequences for animal and human health / A. Brouwer, D. Morse, M. Lans, N. Barnes. *Toxicol. Ind. Health.* — 1998. — Jan-Apr. — 14 (1-2). — P. 59-84.
90. *Kaldas R., Hughes C.* Reproductive and general metabolic effects of phytoestrogens in mammals // *J. Reprod. Toxic.* — 1989. — Vol. 3. — P. 81-89.
91. *Kavlock R. J.* Research need for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors // A report of the U. S. EPA sponsored work shop. — *Environ. Health Perspect.* — 1999. — P. 11-17.
92. *Kelce W. R., Gray L. E., Wilson E. M.* Antiandrogens as environmental endocrine disruptors // *Reprod. Fertil. Dev.* — 1998. — Vol. 10. — P. 105-111.
93. *Keise W. R., Stone C. S., Laws S. C.* Persistent DDT metabolite, p,p-DDE is a potent androgen receptor antagonist // *Nature.* — 1996. — Vol. 375. — P. 581-585.
94. *Knight D., Eden J.* Review of the clinical effects of phytoestrogens // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 87. — P. 897-904.
95. *Laughton, Zvelebil M., Neidle S.* A detailed molecular model for human aromatase // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1993. — Vol. 44. — P. 399-407.
96. *Lobo R.* Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1983. — Vol. 57. — P. 393.
97. *Macilwain C.* US panel established to coordinate work on endocrine disruptors [news] // *Nature.* — 1996. — Jul. — P. 100-103.
98. *McKinney J. D., Waller C. L.* Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues // *Environ. Health. Perspect.* — 1994. — March. — Vol. 102. — P. 290-297.
99. *Mattison D., Prowchalk O.* Reproductive toxicity: male and female reproductive systems as targets for chemical injury // *Med. Clin. N. Amer.* — 1990. — Vol. 74, N 4. — P. 391-411.
100. *Mendola P., Buck G. M., Sever L. E.* Consumption of PCB-contaminated fresh-water fish and shortened menstrual cycle length // *Am. J. Epidemiol.* — 1997. — Dec. — Vol. 146 (11). — P. 955-960.
101. *Miller R.* Perinatal Toxicology: ist recognition and fundamentals // *Am. J. Indust. Med.* — 1983. — Vol. 4. — P. 205-244.

УДК 612.6:616.43

А. А. Зелинский, Е. О. Воскресенская
ЭНДОКРИННЫЕ ДИЗРУПТОРЫ И СОСТОЯНИЕ
РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Сообщение I

Обзор литературы посвящен накопленным за последние 10 лет результатам исследований по изучению влияния органических соединений, связующихся с белками ядерных гормонов (стероидов, тиреоидов, ретиноидов), на репродуктивную функцию млекопитающих, рыб, птиц, человека. Констатируется связь избыточного уровня дизрупторов с нарушением полового развития, изменением сперматогенеза, стероидогенеза.

Ключевые слова: репродуктивная функция, гормоны яичников, эндокринные дизрупторы, среда обитания.

UDC 612.6:616.43

А. А. Zelinsky, E. O. Voskresenskaya
THE ENDOCRINE DYSRUPTORS AND REPRODUCTIVE
FUNCTION STATE

Report I

The literature review is dedicated to the data of the last 10 years and the results of the investigation of the organic drugs linked with the nuclear hormones' proteins' influence on the reproductive function of mammals, fishes, birds, and humans. The increased disruptors' level is connected with the disorders of sex development, spermatogenesis and steroidogenesis changes.

Key words: reproductive function, ovarian hormones, endocrine disruptors, areal.

РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДІВ У ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ НА ПРИКЛАДІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ

Одеський державний медичний університет

Патогенез виразкової хвороби

Виразкова хвороба — загальне хронічне захворювання з циклічним перебігом, що характеризується схильністю до прогресування, супроводжується виникненням виразкового дефекту в слизовій оболонці та розвитком ускладнень, що загрожують життю.

Розвиток виразки на слизовій оболонці шлунка чи дванадцятипалої кишки характеризується розладом механізмів нервової та гуморальної регуляції, порушенням трофіки і розвитком протеолізу [1].

Значне місце в розвитку виразкової хвороби посідають порушення у нервовій системі під впливом різних патологічних факторів. Під час розвитку хвороби відбувається різка тканинна гіпоксія, зміна мікроциркуляції в слизовій оболонці, що, у свою чергу, призводить до накопичення недоокиснених продуктів жирних кислот, зміни процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Під впливом активації ПОЛ порушуються структури мітохондріальних мембран, і це супроводжується виходом лізосомальних гідролаз, що, у свою чергу, призводить до активації катаболічних процесів. Виходячи з того, що провідним механізмом розвитку виразкової хвороби є стресова реакція, то й ушкодження клітинних мембран здійснюється за рахунок активізації вільнорадикального окиснення ліпідів [2]. Ця активізація на більш пізніх етапах характеризується різким зменшенням активності ферментів, які виконують дуже

важливу роль у системі антиоксидантного захисту клітини, — супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГПР), глутатіонредуктази (ГР), Na^+ - K^+ -АТФ-ази, а також зниженням рівня насичуваності клітини природними антиоксидантами [6].

Крім зазначеного механізму, в ушкодженні ліпідного шару мембран відіграють роль фосфоліпази А, які вивільняються з лізосом під впливом продуктів ПОЛ. Фосфоліпази, в свою чергу, спричинюють виділення з ліпідного шару мембран вільних жирних кислот, що в остаточному підсумку призводить до подальшого прогресування ПОЛ. Внаслідок різкого підвищення активності ПОЛ в мембранах знижується концентрація поліненасичених жирних кислот. В умовах, коли відбувається різке підвищення вмісту продуктів ПОЛ і фосфоліпаз, змінюється і рівень проникності мембран, а порушення в ліпідному шарі мембранних ферментів призводить до зниження функцій, пов'язаних із трансмембранним іонним рухом. Проте навіть виникнення таких тяжких порушень не призводить до загибелі організму, передусім за рахунок того, що існує стрес-лімітуюча система. Це дає можливість запобігти захворюванню в тих випадках, коли неможливо пристосуватися чи уникнути порушень. Активізація стрес-лімітуючої системи відбувається під впливом стрес-реалізуючої системи.

Численними дослідженнями доведено збільшення активності стрес-лімітуючих систем, які безпосередньо захищають

клітину та клітинні мембрани від різних ушкоджень. У першу чергу зростають можливості антиоксидантного захисту клітинних мембран, підвищується активність СОД, ГПР і ГТР. Посилення активності відбувається в результаті збільшення вмісту в мембранах поліненасичених жирних кислот і фосфоліпідів, а також різних мембранозв'язаних ферментів. Оскільки процес ПОЛ — це багатостадійний процес, то і регуляція його може проводитися на різних рівнях. Це з успіхом здійснюється антиоксидантними системами. З численних досліджень відомо, що знешкодження вільних радикалів і кінцевих продуктів ліпопероксидації відбувається на цих рівнях, тому що на етапах антиоксидантного захисту клітини спостерігається певна спеціалізація. Під час розвитку патологічного процесу відбувається збільшення активності ПОЛ, що на пізніх етапах призводить до ушкодження різних рівнів антиоксидантного захисту, яке, у свою чергу, спричинює надлишкове накопичення кінцевих продуктів ПОЛ і посилення ушкоджуючих моментів, що виявляються на мембранному рівні [3; 4].

Під час тривалого хронічного стресу система антиоксидантного захисту виконує функції основної стрес-лімітуючої системи, і обмеження її можливостей спричинює різке порушення механізмів адаптації, що, у свою чергу, призводить до зміни стрес-реакції в патологічних ланках стресорних ушкоджень. Оскільки реакція перекисного окиснення ліпідів

перебуває під контролем, крім ферментної, ще й неферментної системи захисту клітини, доцільно розглянути і цю захисну систему.

Поряд з вище зазначеними механізмами розвитку виразкової хвороби існує шлях розвитку виразки під впливом інфекційних агентів — *Helicobacter pylori*, які являють собою спіралеподібні грамнегативні бактерії. Виявляють їх у біоптатах слизової оболонки при забарвленні гематоксилином і еозинном, забарвленні за Гімзе і Браше, також можливе їхнє виявлення за допомогою електронної мікроскопії. Причинно-наслідковий зв'язок між обсіменінням шлунка *Helicobacter pylori* та виникненням виразки простежений за багатьма роботами [5–7], однак дотепер не з'ясовані деякі механізми ушкодження слизової оболонки. Під час колонізації слизової *Helicobacter pylori* відбувається посилення переміщення поліморфноядерних клітин у цю зону, внаслідок чого ушкоджується архітектоніка шлунка. Потім у процесі розвитку *Helicobacter pylori* продукуються цитотоксичні речовини, що ушкоджують міжклітинні зв'язки. Руйнуючи муцин, продукти життєдіяльності *Helicobacter pylori* знижують місцевий захист слизової оболонки, поряд з цим знижується загальний імунітет, таким чином, під впливом агресивного середовища шлункового соку відбувається розвиток виразкового дефекту [8].

Значення гормонів центрального і периферичного рівнів у патогенезі виразкової хвороби

Величезну роль у низці загальних патогенетичних механізмів розвитку патологічних процесів гастродуоденальної зони відіграють гормональні фактори [9]. Дослідження останніх років дозволили довести, що їх джерелом є не тільки ендокринні залози слизової оболонки травного тракту, а

також і структури ЦНС. Одночасно продукція гормонів, яка вважалася результатом секреції у гіпоталамусі та гіпофізі, здійснюється також клітинами шлунково-кишкового тракту. Це дозволяє стверджувати, що для системи травлення характерна складна ендокринна структура, регуляція якої відбувається в тісній взаємодії нервових і гуморальних факторів [10; 11]. Тепер уже можна нарахувати понад 40 типів клітин нейроендокринної системи, які можуть продукувати біологічно активні субстанції [10]. Ці субстанції, що мають переважно пептидну природу, — нейропептиди — виконують медіаторну, гормональну та модуляторну функції.

Необхідно зосередити увагу на регуляторній ролі гормонів гіпофізарно-наднирковозалозної, опіоїдної, гастропанкреатичної систем, яка є безумовним доказом єдності нервової та гуморальної регуляції органів травного тракту. Важливо, що за умов патології, коли виникає «злам» функціональної активності регуляторних систем, суттєві зміни відбуваються саме у пептидних регуляторних системах.

У цьому сенсі більш значним доказом безпосереднього зв'язку травного тракту і ЦНС стало виявлення в організмі людини ендогенних опіоїдних пептидів, які вперше були визначені в гіпоталамо-гіпофізарних ділянках, а потім і в органах травлення [12; 13]. Опіоїдні пептиди впливають на секрецію та метаболізм стероїдних гормонів, гормонів гіпофіза і підшлункової залози [14; 15]. Було доведено, що опіоїдні нейропептиди блокують викид катехоламінів [16]. Встановлено також зниження рівня кортизолу під впливом енкефалінів, крім того, опіоїдні пептиди відіграють активну роль у регулюванні обміну білків, ліпідів, неметаболических систем клітин [15; 17].

Виникнення виразок гастродуоденальної зони значна кількість авторів пов'язує з трива-

лим емоційним напруженням, яке спричинює дисфункцію ендогенної опіоїдної системи [18]. Одним із механізмів противиразкової дії опіоїдів є зменшення під їхнім впливом вмісту гастрину і кортикостерону в крові [19].

В організмі опіоїди утворюються в багатьох місцях: у ЦНС з периферичними нейронами, а також в ендокринній системі шлунка і кишкового тракту. Звідси виникають можливості для реалізації активності опіоїдів будь-якими шляхами: ендокринним, нейрокринним і паракринним. Мабуть, у всіх органах виявлені опіатні рецептори [14]. Таким чином, до лігандів опіатних рецепторів належать енкефаліни, здатні виконувати функції нейротрансмітерів і агентів з паракринною активністю [18; 20]. Доведено активну участь лігандів опіатних рецепторів у регулюванні функцій гастродуоденальної системи [21]. Стимульована їжею та пентагастрином секреція соляної кислоти зменшується під впливом ендогенних опіоїдів, що є дуже корисним при лікуванні виразкової хвороби, яка характеризується підвищеною шлунковою секрецією. Доведено також пригнічувальна дія опіоїдів і на панкреатичну секрецію [22].

Опіоїдним пептидам та їхнім синтетичним аналогам притаманна яскраво виражена противиразкова дія [23]. Активність опіоїдів полягає в прискоренні загоєння виразки та зниженні концентрації сироваткового гастрину. Весь спектр проведених досліджень показує, що противиразковий вплив опіоїдів пов'язаний з їхнім впливом на δ -рецептори, які також відповідають за деякі поведінкові аспекти опіоїдів. Ймовірно, що противиразкова дія опіоїдів пов'язана із впливом на центральні рівні регулювання функцій шлунково-кишкового тракту [24; 25].

Одним із головних ефектів опіоїдів є антистресорна дія.

Зокрема, вплив опіоїдів на виразковий процес пов'язаний з антистресорною дією [16; 26]. Оскільки регуляторні нейропептиди діють каскадом на всіх етапах синтезу і гідролізу, то порушення функції нейропептиду на будь-якому етапі може призвести до формування патологічних процесів [27]. Порушення функції пептидергічної системи є однією з найважливіших ланок розвитку патологічного процесу [20]. Завдяки функціональній полівалентності нейропептиди регулюють функцію мозку і формування гормональних комплексів, здійснюють зв'язок між ЦНС та імунною системою [13]. Початковий рівень нейропептидів у ЦНС і коливання їхнього вмісту під час стресу корелюють з опірністю організму до стресу, яку можна підсилити застосуванням екзогенних пептидів. У кількох дослідженнях опіоїди з успіхом застосовано для обмеження стресових порушень [28; 29].

Стрес-лімітуюча активність опіоїдних пептидів підтверджується низкою робіт [30; 31]. Синтетичний аналог лей-енкефаліну даларгін зменшує прояви тріади Сельє, нормалізує рівень глюкокортикоїдів та опіоїдів у крові, а також ендокринні реакції, що порушені при стресі [32; 33]. Даларгін зменшує ранні прояви стрес-синдрому в системі крові (лімфоеозинопенію, лімфоїдний пік у кістковому мозку), скасовує стресорну стимуляцію медулярного гемопоезу [28]. Одним із шляхів підвищення стрес-лімітуючої активності ендогенної опіоїдної системи є використання D-фенілаланіну, що зменшує руйнування енкефалінів [34].

Отже, роль опіоїдів у патогенезі та лікуванні виразкової хвороби є провідною. Виконуючи роль модулятора багатьох процесів гастроентеропанкреатичної системи, вони є дуже важливою ланкою в структурі нейрогуморальних механізмів [18; 35].

Таким чином, із розвитком виразкової хвороби тривають

значні зміни в центральній і вегетативній нервових системах. Утворення пептичної виразки відбувається під впливом місцевих факторів через розлади гіпофізарно-надниркової та опіоїдної систем.

Використання лікарських форм ліпосом у клінічній медицині

Сучасні досягнення хімії та фармакології привели до створення нових класів лікарських препаратів. Однак їх застосування в медичній практиці часто ускладнено через відносно низьку ефективність, що пов'язано з біодеградацією цих речовин при введенні в організм або із передчасним виведенням із нього.

Дані низки авторів [7; 25; 26; 35], а також результати наших попередніх досліджень [36; 37] свідчать про те, що для розробки ефективної, патогенетично обгрунтованої терапії виразкової хвороби, в патогенезі якої суттєве значення має активація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, до засобів лікування слід включати заходи та лікарські форми, спрямовані на зниження ліпідної пероксидації, зменшення деструктивної дії кінцевих продуктів ПОЛ, концентрації внутрішньоклітинних гідролаз і токсичних метаболітів, а саме на стабілізацію клітинних та субклітинних мембран.

Одними з найбільш перспективних препаратів у цьому напрямку є ліпосоми. Це замкнуті мембранні системи, які утворюються внаслідок молекулярного перегрупування, що триває з бішаровими пластинчастими структурами при струшуванні та обробці ультразвуковими хвилями суспензії фосфоліпідів у воді. З часу відкриття ліпідних везикул минуло вже багато років. З'явилася низка робіт, в яких доведено доцільність застосування ліпосом як носіїв лікарських препаратів при різноманітних захворюваннях, а також як моделей біологічних мембран для досліджень *in vitro*

в галузі біохімії, фармакології, фармації, імунології, біотехнології та ін. [38; 39].

Особливо перспективними вважають застосування ліпосом при хворобах, що супроводжуються порушенням фосфоліпідної структури і функцій плазматичних та субклітинних мембран. Фосфоліпіди як структурні елементи біомембран відіграють провідну роль у процесах трансмембранного обміну та дезінтоксикації, рості, диференціації та регенерації клітин. Крім того, фосфоліпіди, завдяки наявності в них ненасичених жирних кислот, використовуються в тканинах для синтезу цитозахисних простагландинів, забезпечують емульгування жирів, стабілізують холестерин та ін. Модифікуючи фосфоліпідний склад ліпосом, що вводяться в організм, можна досягти цілеспрямованого лікувального ефекту, який буде залежати від якісного складу ліпосомального препарату, дози та способу його введення.

Можливість використання ліпосом у якості носіїв лікарських засобів і біологічно активних речовин показано в низці експериментальних робіт [38; 40].

У 1990 р. було запропоновано таку класифікацію функцій ліпосом [39]:

1. Транспортна.
2. Відновна.

За останні роки встановлено, що всі 3 типи (за зарядом) ліпосом — нейтральні, негативні та позитивні — за умов їх введення до організму активно взаємодіють принаймні з 10 сироватковими протеїнами з молекулярною масою від 5 до 100 кД. В останніх випадках серед протеїнів, що з'єднуються з ліпосомами, наявні загальні компоненти сироватки — альбумін та імуноглобуліни.

Позитивно заряджені ліпосоми більш активно взаємодіють з білками, що пояснюється принципом протилежності зарядів, оскільки загальні сироваткові протеїни заряджені негативно.

Суттєвою проблемою на даний час ще залишається розробка простого та відновного методів отримання ліпосом із включеним лікарським препаратом. Більшість існуючих зараз методів дозволяють помістити в ліпосоми порівняно невелику кількість необхідних ліків, що, по-перше, підвищує вартість кінцевого продукту, а по-друге, передбачає процедуру подальшого відокремлення ліпосомальної форми препарату від вільної [41]. Нами запропоновано оригінальний метод включення у ліпосоми коректорів нейропептидів — даларгіну та сандостатину, застосування ліпосомальної форми яких є перспективним напрямком у комплексному патогенетичному лікуванні гострого панкреатиту [42].

Більшість дослідників використовують внутрішньовенний або внутрішньочеревинний шляхи введення ліпосом в організм, завдяки чому досягається максимальна швидкість їх накопичення в певних органах і плазмі крові [43]. Є також дані щодо можливості підшкірного та внутрішньоназального введення ліпосом із терапевтичною метою.

Ліпосоми, що вводяться внутрішньочеревинно, послідовно надходять до лімфатичної системи, кров'яного руслу, а потім потрапляють до фагоцитів. Їхня здатність надходити у кров є важливим доказом їхнього проникнення крізь гістогематичний бар'єр [44]. При цьому способі введення максимальна концентрація в крові спостерігається тільки через 3 год та становить 30 % від початкової концентрації препарату за умов його внутрішньовенного застосування [45].

Показано, що фосфоліпідні везикули різного хімічного складу є малотоксичними, швидко метаболізуються, їхні кінцеві продукти легко утилізуються організмом через залучення до обмінних процесів. У той же час є дані, що фосфолі-

піді ліпосом не є біологічно інертною матрицею, при введенні до організму вони сприяють розвитку численних ефектів. Фосфоліпіді, основна складова частина ліпосом, є найважливішою складовою частиною багатьох структурних утворень клітини та організму в цілому. Зміни якісного та кількісного складу фосфоліпідів біологічних мембран і структурних утворень організму можуть тривати внаслідок низки певних патологічних процесів, які відбуваються в організмі.

Ліпосоми виявляють потужну мембранопротекторну дію. Внаслідок взаємодії клітин із ліпідними везикулами суттєво модифікуються мембранні структури та змінюється функціональна активність клітин [45; 46].

За експериментальних умов доведено, що фосфатидилхолінові ліпосоми здатні замінювати дефекти ліпідного бішару мембран гепатоцитів, ураженого гепатотропними отрутами, та відновлювати його фізико-хімічні властивості [42; 46]. Взаємодія ліпосом із плазматичною мембраною відбувається за механізмом надходження зовнішнього бішару ліпосом до мембранного матриксу зі звільненням внутрішніх сфер ліпосом до цитозолу клітини, де цей фосфоліпідний матеріал може бути використаний для подальшої реконструкції ураженої плазматичної мембрани.

Описано також здатність ліпосом стабілізувати мембрани мікросом шляхом видалення з мембран окиснених форм ліпідів і відновлення фізико-хімічних властивостей ліпідного бішару [46]. Захисну дію екзогенних фосфоліпідів при ініціації ПОЛ у мембранах мікросом автори пов'язують також з їх антиоксидантною дією. З метою сповільнення процесів ПОЛ до ліпосом включали речовини з антиоксидантними властивостями (α -токоферол, карнозин, SH-глутатіон, каталазу, супероксиддисмутазу та ін.) [41].

Показано зв'язок здатності ліпосом зменшувати прояви загальних запальних ефектів — набряку і тканинної альтерації — в ділянці патологічного осередку — з їх модифікуючим впливом на мембранні клітинні структури [47]. Йдеться про можливість заміщення компонентів клітинних мембран, які уражені, за рахунок обміну ліпідами між ліпосомами та клітинами, а також злиття ліпосом із клітинною мембраною.

Були досліджені шляхи транспорту ліпосом при експериментальному локальному гнійному процесі [47]. Показано, що кількість ліпосом, які надходять до лімфатичних вузлів навіть за добу після підшкірного уведення, у 4–6 разів перевищує рівень рівномірного розподілення. Якщо фагоцитоз ліпосом здійснюється мігруючими лімфоїдними клітинами [48], то проникнення препарату до тканин гнійної рани може бути швидко здійснене як у вільному вигляді, так і у складі мігруючих лейкоцитів. У такому разі зрозумілим є більший вміст препарату в ділянці ранового некрозу, ніж у перифокальних тканинах. Зазначені дані [47] сприяли висновку про те, що транспорт ліпосом до ділянки ранового некрозу може відкрити нові можливості впливу на тканини, які не мають кровопостачання, лімфатичного дренажу, а їх накопичення в регіональних лімфовузлах створює умови для формування ефективного блоку на шляхах розповсюдження мікроорганізмів при генералізації гнійного процесу.

Використання ліпосом у медицині пов'язано ще з однією важливою їх якістю — фосфатидилхолінові ліпосоми сприяють розвитку виразного коригувального ефекту при гіпоксичних станах різної етіології [38; 42; 43; 49].

Показано, що введення ліпосом щурам за умов гострої гіпоксії знижує виразність негативної дії нестачі кисню на ор-

ганізм, підвищує ефективність оксигенації крові та позитивно впливає на метаболізм тканин. Автори пов'язують захисну дію ліпосом на легеневу тканину з їх здатністю вбудовуватися у мембрани клітин, які входять до складу аерогематичного бар'єру. Разом із виразною антигіпоксичною дією, введення ліпосом шурам з гострою осередковою пневмонією викликало нормалізацію концентрації малонового діальдегіду, лактату та рН крові, що може бути пов'язано з неспецифічним детоксикаційним ефектом фосфоліпідних везикул.

На думку авторів [50], для підвищення резистентності організму гіпоксії необхідним є дотримання 3 загальних вимог:

- 1) ліквідація лактат-ацидозу;
- 2) сповільнення процесів ПОЛ;
- 3) збільшення швидкості дифузії кисню крізь біологічні бар'єри.

Зазначену антиоксидантну дію «вільними» ліпосомами автори пояснюють:

— частково безпосереднім прямим неферментативним сповільненням ПОЛ за рахунок екзогенно уведеного фосфатидилхоліну, який має антиоксидантну дію;

— опосередкованою антиоксидантною дією ліпосом за рахунок використання надлишку НАД, який утворюється при гліколізі, для оксидазного відновлення кисню.

За цих умов можливе сповільнення одного із шляхів активації ПОЛ, а саме, участі надлишку відновників у матриксі мембран кисню. Після введення ліпосом дифузійна здатність легенів за умов усіх моделей гіпоксії, які використовувалися, також суттєво збільшилась. Так, переконливо було продемонстровано ефективність впливу ліпосом на всі етіопатогенетичні фактори тканинної гіпоксії.

Збереження цілісності структури ліпосом при їх циркуляції в організмі, особливості розпо-

ділення в органах і тканинах мають важливе значення для їх лікувального застосування. При внутрішньовенному введенні тваринам ліпосоми розподіляються в тканинах диференційовано, накопичуючись, головним чином, у печінці, селезінці; лише невелику кількість везикул виявляють в інших органах. Аналіз розповсюдження ліпідних везикул у клітинах після внутрішньовенного застосування показав, що їх значна частина виявилася в лізосомально-мітохондріальній фракції [51].

Сьогодні описано кілька способів взаємодії ліпосом із клітиною [45]. Перш за все, ліпосоми здатні адсорбуватися на клітинній поверхні: показано, що при цьому проникність лізосомальної та клітинної мембран може збільшуватися, триває контактний лізис. Другий тип взаємодії — ендцитоз. На місці контакту з ліпосомою плазматична мембрана втягується, потім її кінці, зливаючись, утворюють ендцитозну краплю. Ці краплі всередині клітини зливаються з ліпосомами, де після руйнування фосфоліпідної мембрани їх вміст потрапляє у цитоплазму. Третій тип взаємодії — це злиття ліпосом із клітинною мембраною, що відбувається доволі рідко. Четвертий механізм взаємодії пов'язаний зі здатністю близько розташованих мембран обмінюватися індивідуальними фосфоліпідними молекулами [52].

Відомо, що ліпосоми можуть запобігати розвитку однієї із загальних ланок запального процесу — набряку м'яких тканин у патологічному осередку [47]. В основі антиексудативних властивостей ліпосом лежать процеси модифікації клітинних утворень. Оскільки після підшкірного введення ліпосоми елімінуються з депо до ділянки ураження переважно лімфогенним шляхом, суттєве значення в описаному ефекті має вплив ліпосом на ендотелій і м'язову

оболонку лімфатичних судин, що сприяє прискоренню лімфоток з даного регіону.

Зменшення ступеня гіпергідратації тканин у ділянці патологічного процесу і, внаслідок цього, запобігання виразній тканинній ішемії є загальним фактором, що сповільнює розвиток вторинного ранового некрозу. Іншим механізмом сприятливої дії ліпосом на перебіг запального процесу, на думку авторів, є їхня антибактеріальна дія [47].

Цілою серією досліджень [43; 49; 50] встановлено антигіпоксичну та антиоксидантну дію ліпосом. Уведення у кровеносне русло ліпосом поліпшує постачання організму киснем, знижує ступінь тканинної гіпоксії, головним чином, за рахунок поліпшення умов для дифузії кисню через біологічні бар'єри, інгібування вільнорадикального окиснення, зменшення накопичення в тканинах недоокиснених продуктів обміну (молочна кислота) і продуктів ПОЛ (малоновий діальдегід, дієнові кон'югати).

Відзначено, що ступінь прояву антигіпоксичного й антиоксидантного ефектів ліпосом не корелює з їхнім розподілом в організмі. Антигіпоксична дія ліпосом обумовлена стабілізацією і реактивацією цитохрому Р-450 при перекисному окисненні ліпідів. Антиоксидантний ефект ліпосом можна пояснити прямим неферментативним інгібуванням ПОЛ за рахунок екзогенно уведеного фосфатидилхоліну, що має антиоксидантні властивості, а також опосередкованим впливом за рахунок використання надлишку НАД, який утворюється під час гліколізу для оксидазного відновлення кисню [50]. Зроблено висновок, що використання ліпосом може бути ефективним для профілактики і лікування вторинної тканинної гіпоксії [43; 50].

Антиоксидантний і репараційний ефекти ліпосом значно підсилюються за рахунок вклю-

чення до їхнього складу антиоксидантів: карнозину, токоферолу, SH-глутатіону [53].

У літературі дискутується питання щодо протизапальних ефектів ліпосом. Зокрема, для вивчення протизапальної дії використовували стероїдні гормони, укладені в ліпосоми. Позитивний вплив пов'язували з уповільненням утилізації препаратів із місця введення і можливістю внутрішньоклітинної доставки ліків. Купірування пероксидації ліпідів під дією ліпосом і заміщення ліпосомальними ліпідами дефектів клітинних мембран можуть бути патогенетично обґрунтованими факторами при впливі на осередок запалення [46; 50]. Як згадувалося вище, ліпосоми можуть запобігати набряканню м'яких тканин у зоні патологічного осередку [54], і основою антиексудативних властивостей при цьому автори вважають процеси модифікації мембранних клітинних структур. Зменшення ступеня деструкції тканин під дією ліпосом пояснюється заміщенням ушкоджених компонентів клітинних мембран за рахунок обміну ліпідів між ліпосомами і клітинами, а також злиттям ліпосом із клітинною мембраною.

Іншим можливим механізмом зменшення вторинного некрозу може бути антибактеріальний ефект ліпосом — пригнічення росту умовно-патогенної мікрофлори (золотистий стафілокок, кишкова паличка).

Таким чином, ліпосоми мають виражений потужний мембранопротекторний, антигіпоксичний, антиоксидантний, детоксикаційний та енергозберігаючий ефекти, що, безумовно, приваблює дослідників щодо вивчення можливості їх застосування для патогенетичної корекції гомеостатичних порушень, які виникають при різних гострих патологічних процесах у черевній порожнині. Стосовно подальших завдань, то перед нами постають питання

щодо з'ясування ефектів і механізмів дії ліпосомальних форм деяких високоактивних біологічних субстанцій, а саме коректорів нейропептидів. У разі отримання позитивних експериментальних доказів ефективності ліпосомальних форм зазначених препаратів доцільним буде їх клінічне тестування як складова частина комплексного патогенетичного лікування виразкової хвороби.

З моменту їх відкриття ліпосоми з об'єкта суто лабораторних досліджень як модель біологічних мембран перетворилися на об'єкт широких медичних і біологічних досліджень, що становлять значний практичний інтерес. Свідченням цього є численні статті та монографії, велика кількість міжнародних конференцій, присвячених використанню ліпосом як носіїв лікарських засобів. На фармацевтичному ринку з'явилися перші ліпосомальні препарати клінічного призначення.

В останні роки вченим і технологам удалося вирішити багато проблем, пов'язаних з одержанням ліпосом, їх стандартизацією за розмірами, виробництвом стерильних ліпосомальних препаратів, їх збереженням у вигляді суспензії чи ліофілізованої форми.

Ліпосоми є перспективною формою для створення лікарських засобів різного спрямування. Ліпосоми, навантажені лікарським засобом, взаємодіють з мембранами клітини і зв'язуючись з ними, передають клітині лікарський препарат. Є доволі експериментальних даних з ефективного використання ліпосомальних лікарських форм при лікуванні різних інфекцій. Так, ліпосомальні препарати сурми при лейшманіозі були в сотні разів ефективніші за вільний препарат [55]. Відомі дані про посилення ефективності ліпосомальної форми стрептоміцину при туберкульозі [56]. Аджювантну властивість ліпосом успішно використовували при лікуванні інших інфекцій,

уводячи ліпополісахарид разом з антигеном при чумі, інтерферон — при генітальному герпесі, анатоксин — при синьогнійній інфекції [57–59]. При внутрішньовенному введенні ліпосоми здебільшого поглинаються клітинами ретикулоендотеліальної системи печінки, селезінки, легень і моноцитами крові [60]. Це відкриває великі можливості в лікуванні захворювань печінки й інших органів і клітин PEC. Є дані про успішне лікування пацієнтів із хворобою Гоше, в якому використовували фермент глюкоцереброзидазу, включену в ліпосоми. Це дозволило їй проникнути усередину ліпосом печінкових клітин [61].

Стосовно ретикулоендотеліальної системи використання ліпосом для доставки лікарських засобів доцільно при зараженні вірусами, що уражають макрофаги, а також вірусами, інфекційність яких пригнічується цитотоксичними і цитолітичними речовинами.

У літературі наявні дані про використання лікарських ліпосомальних форм (хіміотерапевтичні препарати, антибіотики) для лікування пухлин, що сприяє зниженню небажаних побічних дій, про одержання препаратів пролонгованої дії, а також для стимуляції процесів імунного захисту з допомогою імуномодуляторів та імуностимуляторів [62]. Отримано обнадійливі дані про успішне застосування ліпосомального екзогенного інсуліну при експериментальному діабеті у щурів. Пероральне введення ліпосомального інсуліну приводило до значного зниження глікемії [63]. Поряд зі зниженням гіперглікемії спостерігалася нормалізація простагландинів, адреналіну [64].

Ліпосомальні препарати можна з успіхом використовувати для цілеспрямованого транспорту вітамінів, гормонів, рентгеноконтрастних речовин, місцевих анестетиків для пролонгування регіональної анестезії.

тезії, для індикації функціонального стану системи фагоцитів [59; 64–67]. Ліпосомальні лікарські форми можуть бути використані для виведення токсичних металів і радіонуклідів з організму тварин і людини [68].

Обговорюються питання використання ліпосом як контейнерів для перенесення генетичного матеріалу до різних органів і тканин організму. Для ефективного використання ліпосом як носіїв лікарських препаратів необхідна специфічна спорідненість їх певним органам чи клітинам-мішеням. З цією метою останнім часом використовують антитіла, фіксовані на поверхні ліпосомальної мембрани. Це так звані імуноліпосоми. Характерною рисою імуноліпосом є щільність фіксації антитіл на мембрані та збереження ними своєї специфічності до антигену [69].

Таким чином, вдалим є застосування ліпосом і ліпосомальних форм аналогів нейропептидів у нашій лабораторії за умов модельної патології запальних процесів в органах черевної порожнини [70–72]. Слід також наголосити на тому, що використання ліпосом є надзвичайно важливим напрямком у медицині, який відкриває нові можливості терапії різних захворювань. Зусиллями експериментаторів і клініцистів постійно вдосконалюються методи одержання ліпосом і включення у них різних лікарських препаратів. Ліпосомальна терапія — це терапія майбутнього, яка з успіхом застосовуватиметься при різних патологічних станах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бурмистров С. О. Роль свободнорадикальных реакций в действии на центральную нервную систему // *Вопр. мед. химии*. — 1993. — № 6. — С. 2-5.
2. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease / F. J. Romero, F. Bosch-Morell, M. J. Romero et al. // *Environ. Health Perspect.* — 1998. — Vol. 106, Suppl. 5. — P. 1229-1234.
3. Эседов Э. М., Мамаев С. Н. Характеристика перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью // *Терапевт. архив*. — 1998. — Т. 70, № 2. — С. 32-35.
4. Richardson P., Hawkey C. J., Stack W. A. Proton pump inhibitors: Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders // *Drugs*. — 1999. — Vol. 56. — P. 307-335.
5. Минушкин О. Н., Васильева Н. Ю., Кудрявцева Л. В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, выявленная впервые // *Терапевт. архив*. — 1998. — Т. 70, № 1. — С. 37-41.
6. Островский И. М. Роль хеликобактериоза в поражении желудка и двенадцатиперстной кишки // *Там же*. — № 2. — С. 73-76.
7. Эседов Э. М., Мурадова В. Р., Мамаев С. Н. Роль ферментной антиоксидантной системы и инфекции *Helicobacter pylori* в патогенезе язвенной болезни и их влияния на эффективность лечения // *Там же*. — 1999. — Т. 71, № 2. — С. 19-22.
8. Роль *campylobacter pyloridis* в этиологии и патогенезе язвенной болезни / А. С. Логинов, Н. Ю. Лорие, А. А. Ильченко, О. С. Радбиль // *Там же*. — 1988. — № 11. — С. 141-144.
9. Forsell H. Gastric mucosal defence mechanisms // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1988. — Vol. 23, N 155 (Suppl.). — P. 22-28.
10. Балаболкин М. И. Гормональная функция желудочно-кишечного тракта // *Терапевт. архив*. — 1987. — № 7. — С. 135-138.
11. Райхлин Н. Т. АПУД-система: структура, функция, патология // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 1997. — Т. 7, № 3. — С. 34-36.
12. Ашмарин И. П. Регуляторные пептиды сильного и быстрого действия // *Патол. физиол.* — 1988. — № 3. — С. 3-8.
13. Громов Л. А. Нейропептиды. — К.: Здоров'я, 1992. — 248 с.
14. Гарднер Дж., Йенсен Р. Т. Характеристика рецепторов к пептидам желудочно-кишечного тракта // *Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта*. — М.: Медицина, 1989. — С. 16-32.
15. Гомазков О. А., Григорьянц О. О. Регуляция биосинтеза энкефалинов: Биохимические и биологические эффекты // *Успехи совр. биол.* — 1989. — Т. 108, вып. 1. — С. 109-123.
16. Опиоидные пептиды и нейрогуморальные реакции при стрессе и адаптации / Ю. Б. Лишманов, Л. В. Маслова, А. Н. Цирин, Ж. В. Трофинова // *Патол. физиол.* — 1987. — № 6. — С. 51-53.
17. Изменение концентрации соматотропина, циклических нуклеотидов и состояние белкового обмена в мозге и сердце при стрессе, а также некрозе миокарда, воспроизведенном после перенесенного стресса / В. С. Якушев, В. И. Курипка, Л. Е. Белоконь и др. // *Вопр. мед. химии*. — 1990. — Т. 36, № 1. — С. 19-23.
18. Смагин В. Г., Виноградов В. А., Иванников И. А. Лиганды опиатных рецепторов. — М.: Медицина, 1983. — 271 с.
19. Синтетический пептидный препарат даларгин в лечении язвенной болезни / В. Г. Смагин, В. А. Виноградов, С. А. Булгаков и др. // *Терапевт. архив*. — 1987. — № 2. — С. 44-48.
20. Klimes I. Hormony a regulace peptidy gastrointestinalneho traktu // *Cs. Physiol.* — 1989. — Vol. 38, N 3. — P. 241-258.
21. Schusdziarra V., Weigert N. Somatostatin and opioid sceretin and VIP — protectoren der mucosa? // *Z. Gastroenter.* — 1987. — Vol. 25, N 3 (Suppl.). — P. 36-63.
22. Смагин В. Г., Зверков И. В., Виноградов В. А. Современные представления о неоднородности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Терапевт. архив*. — 1988. — № 2. — С. 134-141.
23. Mohamed A. E., Segal I. Analgesics and gastric ulcers // *Afr. Med. J.* — 1990. — Vol. 77, N 3. — P. 135-137.
24. Burks I. F., Fox D. A., Hirling L. D. Regulation of gastrointestinal function by multiply opioid receptors // *Regul. Peptides*. — 1986. — Vol. 15, N 2. — P. 169.
25. Мансуров Х. Х. Некоторые новые подходы к лечению больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // *Клин. мед.* — 1990. — Т. 68. — С. 79-82.
26. Levine B. A. Pathophysiology and mechanism of stress ulcer injury // *Pharmacotherapy*. — 1987. — Vol. 7, N 6. — Pt. 2. — P. 90-94.
27. Мицук В. Г., Нейко С. М. Энтероинсулярні гормони при хронічному гастриті з секреторною недостатністю // *Лікар. справа*. — 1995. — № 1-2. — С. 59-61.
28. Гольдберг Е. Д., Дыгай А. М., Захарова О. Ю. Роль опиоидных пептидов в регуляции гомеостаза. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1990. — 135 с.
29. Динзбург А. Л., Гирков А. М., Гиркова С. К. Стресс-протективный эффект нейропептидов у обезьян // *Патол. физиол. эксперим. тер.* — 1995. — № 1. — С. 19-21.
30. Опиоидные пептиды в динамике физиологического и «патологического» стресса / Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, Л. В. Маслова, Н. Г. Кривоногов // *Там же*. — 1990. — № 4. — С. 7-9.
31. Суркина И. Д., Головачев А. И., Зозуля А. А. Взаимосвязь адаптационных способностей организма с характером реакции опиоидной системы на

- стрессорную физическую нагрузку // Бюл. эксперим. биол. мед. — 1996. — Т. 122, № 8. — С. 135-138.
32. Дворцин Г. Ф., Шаталов В. Н. Антистрессорный эффект даларгина при иммобилизационном стрессе у крыс // Там же. — 1991. — Т. 111, № 6. — С. 617-619.
33. Нормализующее влияние даларгина на уровень глюкокортикоидов и опиоидов в крови мышей линии СВА и С57Б1/6 в условиях foot-shock-стресса / М. Р. Шурина, С. Ф. Пшенички, М. С. Соловьева и др. // Там же. — № 12. — С. 617-619.
34. Повышение устойчивости к эмоциональному стрессу с помощью D-фенилаланина / Е. А. Юматов, Е. И. Сарычев, И. И. Козловский и др. // Журн. высшей нервной д-ти. — 1991. — Т. 41, № 1. — С. 156-16.
35. Дегтярева И. И., Харченко Н. В. Язвенная болезнь. Современные аспекты диагностики и лечения. — К.: Здоров'я, 1995. — 334 с.
36. Демидов С. М. Патогенетическое обоснование применения корректоров нейропептидов в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у работников морского транспорта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1994. — 18 с.
37. Горбинський А. А. Гормональні механізми розвитку експериментальної виразкової хвороби у щурів та їх корекція ліподалом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2002. — 18 с.
38. Сыновец О. А. Применение липосом в лечении перитонита: Дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1994. — 150 с.
39. Швец В. И., Краснополянский Ю. М. Липиды в лекарственных препаратах // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 6. — С. 8-19.
40. Барсуков Л. И. Новые подходы к конструированию липосом биомедицинского назначения // Тез. докл. — VI Симп. по биохимии липидов. — СПб., 1995. — С. 19.
41. Використання ліпосом у клінічній медицині / М. М. Корда, С. В. Бродін, Я. С. Стравський, Я. Й. Крижанівський // Ліки. — 1997. — № 5. — С. 67-71.
42. Спосіб отримання ліпосомальної форми аналогів нейропептидів / В. М. Запорожан, В. М. Демидов, М. П. Кульбіда та ін. — Патент України № 30214.
43. Колесникова С. В. Влияние липосом на состояние процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы в сердце, печени и почках на субклеточном уровне при синдроме длительного раздавливания: Дис. ... канд. мед. наук. — Донецк, 1995. — 165 с.
44. Sagawa H., Tazuma S., Kajiyama G. Protection against hydrophobic bile salt-induced cell membrane damage by liposomes and hydrophilic bile salts // Amer. J. Physiol. — 1993. — Vol. 264, Suppl. 5. — P. 835-839.
45. Марголис Л. Б., Бергельсон Л. Д. Липосомы и их взаимодействие с клетками. — М.: Наука, 1986. — 240 с.
46. Бородин Е. В., Арчаков А. И. Стабилизация и реактивация цитохрома Р-450 фосфатадилхолином при перекисном окислении липидов // Биол. мембраны. — 1987. — Т. 4, № 7. — С. 719-728.
47. Применение взвеси липосом при экспериментальном локальном гнойном процессе / Т. И. Шраер, В. М. Крейнс, Н. В. Голубчикова и др. // Хирургия. — 1988. — № 4. — С. 30-34.
48. Rooijen N. van Liposome mediated modulation of macrophage functions // Adv. Exp. Med. Biol. — 1994. — Vol. 355, N 1. — P. 69-74.
49. Середенко М. М., Назаренко А. I., Кукоба Т. В. Вплив ліпосом на стан тканинного дихання у тварин при гострій гіпоксичній гіпоксії // Физиол. журнал. — 1993. — Т. 39, № 4. — С. 100-103.
50. Биологический эффект липосом при гипоксических состояниях различной этиологии / А. В. Стефанов, В. П. Пожаров, Т. Д. Миняйло и др. // Вестник АМН СССР. — 1990. — № 6. — С. 44-47.
51. Liposome encapsulation prolongs alfentanil spinal analgesia and alters systemic redistribution in the rat / С. М. Bernards, Т. J. Luger, А. В. Malmberg et al. // Anesthesiology. — 1992. — Vol. 77, N 3. — P. 529-535.
52. Tan L. S. Liposomes as antigen vehicles to increase immunogenicity: effects of variation of structural characteristics // Ann. Acad. Med. Singapore. — 1991. — Vol. 20, N 1. — P. 78-83.
53. Добрынина О. В., Шакинина С. З., Арчаков А. И. Репарация плазматической мембраны гепатоцитов с помощью фосфатадилхолиновых липосом // Бюл. эксперим. биол. — 1990. — № 7. — С. 94-96.
54. Противовоспалительные эффекты липосом / В. М. Крайнс, В. Н. Мельникова, Я. М. Марголин и др. // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 6. — С. 44-47.
55. Alving C. R., Steck E. A., Charman W. L. Therapy of leishmaniasis: superior efficacies of liposome-encapsulated drugs // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1978. — Vol. 75. — P. 2949-2953.
56. Экспериментальное изучение липосомального препарата стрептомицина при туберкулезе / В. А. Владимировский, Г. А. Ладыгина, Р. М. Петушенко и др. // Липосомы: применение в биологии и в медицине. — М.: Медицина, 1985. — С. 77-82.
57. Закревский В. И., Плеханова Н. Г. Изучение протективных свойств антигенсодержащих липосом различного липидного состава при чуме // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 8. — С. 41-43.
58. Лечение липосомальным интерфероном экспериментального генитального герпеса / В. Р. Мельников, Г. Д. Кобринский, Н. Д. Львов и др. // Там же. — С. 35-37.
59. Иммуногенные свойства липосомальной формы анатоксина синегнойной палочки / В. В. Минухин, Н. С. Бродина, А. Я. Цыганенко и др. // Там же. — С. 44-46.
60. Влияние липосомальной формы триомбаста на состав липидов крови и органов у экспериментальных животных / О. А. Розенберг, Н. Л. Шимановский, Е. Н. Минеева и др. // Бюл. эксперим. биол. мед. — 1990. — № 10. — С. 393-395.
61. Gregoriadis G. Liposomes in therapeutic and preventive medicine: the development of the drug-carrier concept // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1978. — Vol. 308. — P. 343-370.
62. Попова Н. А., Николин В. П., Каледин В. И. Профилактика метастазов опухолей в регионарные лимфоузлы с помощью липосом // Бюл. эксперим. биол. мед. — 1999. — Т. 127, № 4. — С. 450-451.
63. Гипергликемический эффект инсулина, включенного в липосомы, при оральном введении животным с различными типами экспериментального диабета / А. В. Стефанов, В. К. Лишко, А. В. Шевченко и др. // Укр. биохим. журнал. — 1986. — Т. 58, № 2. — С. 58-64.
64. Ануховская Л. И., Хрестовая Н. Л., Антоненко Л. В. Метаболизм витамина D₃, введенного в липосомах, в печени крыс // Там же. — 1991. — Т. 63, № 5. — С. 89-94.
65. Исаев Э. И. Функциональная роль липидов мембран в механизмах реализации эффектов гормонов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Ташкент, 1985. — 36 с.
66. Некоторые аспекты использования липосом для «депонирования» нейротропных препаратов / А. Ю. Бурт, Ф. М. Ленковский, Л. М. Сухонощенко и др. // Бюл. эксперим. биол. мед. — 1991. — № 311. — С. 497-499.
67. Rooijen N. van Liposome mediated modulation of macrophage functions // Adv. Exp. Med. Biol. — 1994. — Vol. 335, N 1. — P. 69-74.
68. Музы Г. И., Куликов В. И. Липосомальная форма поликарбонатов хелатирующих агентов для выведения токсичных металлов из организма // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 8. — С. 30-32.
69. Чернявский В. А., Зибрин С. В., Лебедев А. Д. Получение и характеристика липосом, несущих на своей поверхности антитела к интерферону // Журн. микробиол. эпидемиол. имму-

нобиол. — 1991. — № 6. — С. 65-68.

70. *Перспективи застосування коректорів нейропептидів при лікуванні перитоніту* / В. М. Демидов, Клементьєв, О. А. Синовець, А. А. Торбинський // Одес. мед. журнал. — 1998. — № 2. — С. 14-16.

71. Демидов В. М., Синовець О. А. Перспективы использования аналогов нейропептидов в комплексном консервативном лечении хронического панкреатита // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія «Медицина». — 1999. — Вип. № 10. — С. 66-67.

72. *Експериментальне обґрунтування лікування гострого експериментального панкреатиту шляхом застосування ліпосомальних форм коректорів нейропептидів* / В. М. Демидов, О. Г. Попов, О. А. Синовець та ін. // Одес. мед. журнал. — 2000. — № 3. — С. 13-16.

УДК 577.352.24

В. М. Демидов

РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДІВ У ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ТРАВНОГО ТРАКТУ НА ПРИКЛАДІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ

Подано огляд даних літератури та власних досліджень, у якому акцент зроблено на ключовій ролі нейропептидів у патології органів черевної порожнини на прикладі виразкової хвороби. Наведено дані про значні нейрогуморальні зміни, які є підґрунтям розвитку виразкової хвороби. Разом з тим, застосування аналогів опіоїдних пептидів, які пригнічують секреторну активність шлунка, сприяє розвитку значного коригувального впливу на перебіг патологічного процесу. Зроблено висновок про доцільність експериментального застосування ліпосомальних форм аналогів нейропептидів за умов інших патологічних станів, що характеризуються ураженням органів черевної порожнини.

Ключові слова: виразкова хвороба, даларгін, сандостатин, ліпосомальні форми, запальні процеси.

UDC 577.352.24

V. M. Demidov

THE ROLE OF NEUROPEPTIDES IN THE ALIMENTARY TRACT ORGANS PATHOLOGY USING ULCER AS EXAMPLE

The literature and original data are given in which attention is stressed on the key role of neuropeptides in the abdominal cavity organs pathology using ulcer as example. The author presents the information about significant neurohumoral changes which are the basis of the ulcer development. Besides, the usage of opioid peptide analogs which at the least could decrease the gastric juice secretion leads to the correcting influence on the pathologic process manifestation. The author concludes about the perspectives of the neuropeptides' liposomal forms using in conditions of the other pathological conditions connected with the abdominal cavity organs alteration.

Key words: ulcer, dalargin, sandostatin, liposomal forms, inflammatory processes.

УДК 577.35:537

Л. С. Годлевский, *д-р мед. наук, проф.*

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ ФИЗИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ НА АКТИВНОСТЬ МОЗГА

Одесский государственный медицинский университет

Необходимость исследования влияния факторов физической природы на деятельность ЦНС и головного мозга может объясняться тем фактом, что нервная ткань так или иначе становится мишенью их действия в естественных условиях. Данная проблема приобретает большую актуальность в связи с растущим «электромагнитным загрязнением» окружающей среды [1; 3; 7; 12; 13]. Также известна зависимость циклической деятельности нейронных образований от геомагнитного фона, детерминируемого солнечной активностью [2; 15].

Показано, что слабые электромагнитные поля (ЭМП) из-

меняют метаболическую активность в нейронах с высокой функциональной активностью [1; 3; 13]. По-видимому, подобные эффекты реализуются посредством модуляции функциональных свойств нейрональных мембран [1; 15].

Лебедева Н. Н. и соавторы [12] показали, что воздействие ЭМП миллиметрового диапазона (КВЧ) широкого спектра интенсивностей (0, 2 ... 1000 мВт/см²) на мозг животных вызывает увеличение представленности веретенообразной биоэлектрической активности, что показывает индукцию активности синхронизирующих систем мозга. Кроме того, от-

мечалась периодически возникающая (в момент включения и выключения, а также последствия) десинхронизация ЭЭГ. Характерным, по мнению авторов, является также развитие эпилептиформной активности.

Большинство факторов физической природы в историческом плане первоначально исследовались в связи с их периферическими эффектами. Это утверждение справедливо для локальной гипертермии, воздействия излучением КВЧ-диапазона, лазерного излучения, переменного магнитного поля (ПемП) и др. Для каждого из указанных факторов в последующем были обнаружены свое-

образные и весьма важные эффекты, свидетельствующие о значительном компоненте центральных механизмов в реализации их действия [4; 7; 10; 19; 20].

Наиболее примечательной является история использования импульсного магнитного поля высокой интенсивности как раздражителя структур головного мозга, которая сегодня известна как транскраниальная мозговая стимуляция (ТМС). Вначале данный метод, ввиду высокой интенсивности стимулов (до 2,0 Тл), применялся для индукции токов в периферических нервных стволах, но вскоре были осуществлены исследования эффективности данного метода для картирования двигательных и речевых зон головного мозга, диагностики сохранности двигательных кортикоспинальных путей [22].

Исследование центральных эффектов ТМС показало ее антидепрессивное действие [21], проявляющееся в том числе и у пациентов, страдающих большой депрессией, не поддающейся фармакологической коррекции. При этом одним из возможных побочных эффектов ТМС является формирование судорожного синдрома, хотя данное осложнение не имеет четкого обоснования в плане механизмов развития — наряду с его формированием имеются сообщения о том, что ТМС оказывает противосудорожное действие [21; 22]. В работе [22] указывается, что высокочастотная ТМС, осуществляемая на зону левой дорсолатерально-префронтальной коры и проводимая в качестве дополнительного лечебного мероприятия при фармакорезистивной форме депрессии, сопровождается развитием комплексных парциальных судорог, развивающихся с фронтальных участков мозга. В исследовании наблюдали женщин, у которых регуляция возбудимости структур мозга имеет сложный характер, осуществляемый в

том числе и за счет стероидных гормонов, метаболитов прогестерона, имеющих способность воспроизводить спайк-волновую активность в структурах мозга, характерную для абсансной формы эпилепсии. Авторы отмечают также, что возможным механизмом формирования подобного судорожного синдрома является действие антидепрессантов, модулирующих обмен норадреналина.

В работе [21] исследовано влияние ТМС, применяемой на область теменно-височных отделов черепа крысы на судороги, провоцируемые с помощью электрошока. Авторы применили методику воздействия дважды в день ТМС интенсивностью 2, 5 Тл в течение 4 с и частотой воздействия 20 Гц. Были изучены эффекты в двух группах животных на протяжении 16 дней. На 11, 17 и 21-й дни (5 сут после последней ТМС) проводили электрошоковое раздражение. Было установлено, что на 11-е сутки проведения ТМС не отмечалось влияния на судорожные проявления, однако, на 17-е сутки имело место снижение судорожных реакций как по числу животных с судорогами, так и по длительности судорожных проявлений. На 21-е сутки противосудорожное действие ТМС исчезало. Таким образом, согласно мнению авторов, ТМС оказывает эффекты, сходные с воздействием самого электрошока на судорожные пороги, и данные эффекты являются кратковременными.

Нейрональные основы кратко- и долговременных эффектов ТМС на ткань мозга остаются неясными. В исследовании [19] показано, что вызванная путем ЭС перфорантных путей активность нейрональных популяций гиппокампа крыс под влиянием ТМС существенным образом изменяется. При этом использовались одиночные миллисекундные импульсы магнитного поля с ин-

тенсивностью 2, 2 Тл (при максимальной интенсивности тока расчет величины для расстояния 1–1, 5 см от центра катушки показал, что максимальная напряженность электрического поля составила 660 В/м). Применялись частоты стимуляции 1, 10 и 25 Гц с таким расчетом, чтобы общая продолжительность воздействия составила 2 с. При этом отмечено, что однократная ТМС обеспечивает эффект усиления популяционного ответа, снижение ответа в условиях применения фенфлурамина — препарата, вызывающего увеличенное высвобождение серотонина. В то же время ежедневные ТМС (по 2 с однократно), применявшиеся на протяжении недели (хроническая ТМС), обеспечивали увеличение амплитуды потенциалов в тесте парной стимуляции, что свидетельствовало о нарушении механизмов возвратного тормозного контроля пирамидных нейронов, а также снижало эффекты агониста бета-адренорецепторов — изопротеренола, который в контрольной группе вызывал увеличение популяционно-пикового ответа.

В проведенных нами исследованиях [6] установлено, что ТМС низкой частоты (2/с, длительность — 10 с) и относительно низкой индукции магнитного поля (на пике импульса — 0, 1 Тл) предотвращала генерализованные клонико-тонические припадки, сокращала длительность эпилептиформной активности (ЭПА), вызываемой тестирующей киндинговой электростимуляцией (ЭС) миндалины у крыс линии Вистар, до $(32,3 \pm 4,7)$ с, в контроле — $(58,7 \pm 6,0)$ с, $P < 0,05$. Исследования общей мощности ЭЭГ в течение ЭПА показало ее незначительное снижение во всех структурах мозга под влиянием ТМС (на 10 % в сравнении с ложной ТМС) в начальном периоде развития активности (первые 16 с). В периоде окон-

чания ЭпА (последние 16 с) подобные различия сохранялись в гиппокампе, затылочной и фронтальной зонах коры. Анализ динамики различных частотных диапазонов ЭЭГ в различных структурах мозга показал, что снижение в этот период показателя мощности в наибольшей степени отмечается в отношении тета-, бета- и гамма-ритмов, в то время как мощность дельта-ритма возрастает [6]. Таким образом, механизмы ТМС-индуцированного противоэпилептического эффекта могут быть связаны с активацией механизмов дельта-ритмогенеза, а также частично — за счет реализации дисфасилитационного механизма путем угнетения активности пейсмекера альфа-ритма [6].

В проведенных нами исследованиях установлено, что через 24 ч с момента проведения ТМС (100 импульсов, 0,1 Тл) у интактных крыс-самцов линии Вистар регистрируется редукция горизонтальной и вертикальной двигательной активности, выраженность которой соответствует эффектам диазепама, наблюдавшимся через 20 мин с момента внутрибрюшинного применения в дозе 0,5 мг/кг. Аналогичное введение диазепама (0,5 мг/кг) после предварительной ТМС обеспечивало более выраженную, чем при отдельных воздействиях, редукцию вертикальных стоек животных и снижало число исследований отверстий в полу «открытого поля». Показатели теста «открытого поля» после введения диазепама (0,5 мг/кг, внутрибрюшинно), произведенного через 2 ч с момента ТМС (100 импульсов, 0,1 Тл) не отличались от таковых, наблюдаемых при отдельном применении диазепама и ТМС.

Таким образом, полученные результаты показали, что ТМС по ряду параметров обеспечивает усиление действия диазепама в отношении исследова-

тельской двигательной активности крыс в тесте «открытого поля». Причем, данный эффект усиления действия препарата отмечается через 24 ч с момента воздействия и отсутствует в течение раннего постстимуляционного периода.

В то же время, следует отметить, что ранее было установлено усиление сомногенного действия тиопентала, которое отмечалось в раннем постстимуляционном периоде (0,5–2 ч) после осуществления воздействия пятьюдесятью импульсами [11]. При этом тиопентал-индуцированный сон наиболее выраженным образом усиливался на 30-й минуте, а не через 2 ч, в то время как двигательная активность животных через 2 ч с момента воздействия была снижена в большей степени, чем через 30 мин, и не была связана с миорелаксацией.

Данная динамика эффектов может объясняться тем, что в раннем постстимуляционном периоде под влиянием ТМС осуществляется активирование системы ГАМК-ергической медиации мозга за счет высвобождения запасов ГАМК, которая играет важную роль в реализации действия тиопентала. В этот временной интервал отмечается развитие противоэпилептических эффектов ТМС [22]. В то же время, отсроченные эффекты ТМС могут быть связаны с пластическими изменениями на уровне рецепторных систем или метаболизма отдельных медиаторов [19]. Причем, в ряде случаев отмечается формирование эффектов, связанных с недостаточностью ГАМК-ергических тормозных механизмов [19].

Представляет интерес тот факт, что ТМС не вызывает миорелаксации, характерной для действия диазепама [11], что может свидетельствовать о специфических механизмах влияния ТМС на бензодиазепин-ГАМК-рецепторный комплекс.

Рассматривая механизмы осуществления биологических эффектов вихревых магнитных полей, следует отметить, что А. А. Яшин [18] установил принципиальный факт значения направления движения вихревого магнитного поля для возникновения биологического эффекта. Автор указывает, что активность пепсина в организме человека увеличивается при правостороннем направлении и уменьшается — при левостороннем направлении вихревой магнитной компоненты. Данный эффект объясняется фундаментальным отличием устройства биологических объектов от объектов неживой природы, а именно — превалированием левовращающих мономеров. Обращает на себя внимание тот факт, что данные эффекты также могут иметь значение и для разработки проблемы асимметрии функций мозга.

Значительный интерес представляют эффекты транскраниального применения лазерного излучения низкой интенсивности инфракрасного диапазона (ЛИНИ) на поведение животных. Известна способность данного излучения проникать в ткани на значительную глубину, индуцировать активность металлосоодержащих ферментов, модулировать процессы перекисного окисления липидов [10; 16], имеющих важное значение в деятельности головного мозга. В последнее время [9] обсуждается возможный фотоакцептор действия ЛИНИ — компонент дыхательной цепи — цитохром-с-оксидаза. В качестве первичных механизмов воздействия света на молекулы фотоакцепторов обсуждаются: ускорение переноса электронов в дыхательной цепи благодаря изменению в редокс-свойствах ее компонентов в результате фотовозбуждения, уменьшение количества NO, связанного в каталитическом центре цитохром-с-оксидазы, локализован-

ный преходящий нагрев поглощающих хромофоров, увеличение концентрации супероксидного аниона вследствие активации дыхательной цепи, генерация синглетного кислорода. В качестве вторичных реакций на облучение рассматриваются окислительный стресс и экстрасинтез АТФ.

Нами в условиях острого эксперимента на крысах линии Вистар установлено, что влияние ЛИНИ (длина волны — 680 нм, мощность — 5 мВт, длительность воздействия — 10 мин, общая площадь излучения — 5 мм²) на головной мозг сопровождается уменьшением длительности активного бодрствования, увеличением фазы медленноволнового и парадоксального сна [5]. Кроме того, отмечалось сокращение периода засыпания и возникновения фазы парадоксального сна. Анализ полученных результатов с помощью дисперсионного метода показал значительное влияние ЛИНИ на исследуемые показатели, за исключением фазы пассивного бодрствования.

Представляет интерес тот факт, что ЛИНИ восстанавливает нарушенные в связи с резерпин-индуцированной деструкцией катехоламинергической системы показатели парадоксального сна у животных. Высказано предположение о том, что дозированное воздействие способствует восстановлению нарушенного в связи с развитием патологических процессов парадоксального сна — универсального антистрессорного механизма мозга [17].

Существенно новым направлением, которое сегодня предложено для разработки, является сочетанное применение нескольких (чаще двух) факторов физической природы. Известны положительные эффекты магнитолазерных влияний, в основе которых лежит более значительное перемещение высокоэнергетических частиц, «нака-

чиваемых» лазером, с чем связывают пролонгирование эффектов лазерного воздействия. В определенном смысле сочетание напоминает феномены, наблюдаемые при ЭПР или ЯМР, когда индукция постоянного магнитного поля и определенная частота радиоволн эффективно выявляют в среде атомы/молекулы определенных характеристик. Привлекательность подобного сочетания объясняется возможностью воздействовать на определенные молекулярные группировки в условиях заболевания.

Е. Е. Фесенко [14] показал, что слабые комбинированные магнитные поля (постоянное поле — 25–130 мкТл; переменное поле — 0,01–0,2 мкТл, диапазон эффективных частот переменной компоненты — 1–10 Гц) существенно ускоряют процессы гидролиза ряда белков и пептидов (ангиотензин 1, А- и Б-цепи инсулина быка и др.). Установлено, что: 1) эффект передается через предварительно обработанный магнитными полями растворитель; 2) эффект проявляется в присутствии ряда ингибиторов протеаз и ферментов-инактиваторов перекисей (каталазы и пероксидазы хрена с субстратом), что указывает на непричастность соответствующих ферментативных систем к развитию наблюдаемых эффектов. Автором было показано, что воздействие очень слабых МП с переменной компонентой порядка десятков нанотесла и постоянного МП, сравнимого по величине с геомагнитным полем, в условиях, соответствующих «циклотронному резонансу» для ионных форм молекул ряда аминокислот, приводит к существенному снижению устойчивости ДНК хроматина к ДНК-азе [14].

Можно полагать, что эффект ускорения спонтанного гидролиза белков при воздействии слабых МП является принципиально важным в оцен-

ке их биологической активности, а также может оказаться существенным для исследований структуры белков. Учитывая, что нейропептиды играют исключительную регулирующую роль, инициируют практически все нейроэндокринные процессы [17], данные закономерности представляются весьма важными.

Таким образом, анализ литературных данных и результатов собственных исследований свидетельствует о высокой степени восприимчивости структур нервной системы к действию ЭМП. Мало исследованы такие аспекты, как участие нейромедиаторных систем в развитии эффектов ЭМП, изменение реактивности структур мозга в отношении фармакопрепаратов, модулирующих функциональное состояние соответствующих нейромедиаторных систем мозга. Вместе с тем, данное направление создает принципиальную возможность снижения дозировок нейротропных препаратов, уменьшая их побочное действие [6; 11].

Важным преимуществом воздействия физических факторов является локальный характер влияния. С помощью неинвазивного воздействия можно добиться активирования строго локализованной структуры мозга. При этом, по сути, создается возможность, например, картирования образований мозга относительно их способности к поддержанию или ограничению перекисных механизмов. Так, локальная ЭС мозжечка обеспечивает повышение антиоксидантного потенциала тиол-дисульфидной системы как в крови животных, так и в ткани мозга [8], что позволяет отнести данную структуру к «антиоксидантной системе» мозга.

Можно полагать, что неинвазивная транскраниальная активация структур мозжечка представляется весьма перспективной в качестве купирова-

ния процессов, в том числе старения, в основе которых лежат усиленные перекисные процессы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Афромеев В. И., Хадарцев А. А., Яшин А. А.* Биофизика полей и излучений и биоинформатика // Основы физико-биологической и технической реализации управляющих воздействий высокочастотными электромагнитными полями в медицине: Под ред. А. А. Яшина. — Тула: ТГУ, НИИ НМТ, 1999. — 508 с.
2. *Владимирский Б. М., Темурьянц Н. А.* Влияние солнечной активности на биосферу-ноосферу. — М.: Изд-во МНЭПУ, 2000. — 374 с.
3. *Магнитное поле как мощный фактор внешнего воздействия на биологические объекты / Воробьева Т. И., Солтанов В. В., Чумак Н. Г. и др.* // *Вестн. новых мед. технологий.* — 2000. — Т. VII, № 3-4. — С. 21-22.
4. *Влияние электромагнитного поля низкой интенсивности на генераторы возбуждения в коре головного мозга / Л. С. Годлевский, В. Н. Низов, В. Н. Запорожан, Т. Б. Реброва* // В сб.: «Применение КВЧ-излучения низкой интенсивности в биологии и медицине». — VII Всесоюзный семинар, Москва, Звенигород, 13-15 ноября 1989. — С. 58.
5. *Зміни циклу неспання-спання за умов впливу на головний мозок шурів низькоінтенсивного лазерного випромінювання / Л. С. Годлевський, О. М. Мацко, О. В. Мандель та ін.* // *Одес. мед. журнал.* — 2000. — № 2. — С. 15-17.
6. *Влияние транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) на эпилеп-*

тиформную активность у крыс с электростимуляционным киндлингом / Л. С. Годлевский, Е. М. Барняк, А. М. Мацко и др. // *Нейрофизиология.* — 2001. — Т. 33, № 2. — С. 129-133.

7. *Десятков Н. Д., Голант М. Б., Бецкий О. В.* Миллиметровые волны и их роль в процессах жизнедеятельности. — М.: Радио и связь, 1991. — 168 с.

8. *Жилінська А. В., Костюшов В. В., Годлевський Л. С.* Антиоксидантні механізми здійснення ефектів електростимуляції кори мозочка // *Вісн. мор. медицини.* — 2001. — № 1. — С. 110-112.

9. *Кару Т. И.* Клеточные механизмы низкоинтенсивной лазерной терапии // *Успехи совр. биологии.* — 2001. — Т. 121, № 1. — С. 110-120.

10. *Козель А. И., Попов Г. К.* Механизм действия лазерного облучения на тканевом и клеточном уровнях // *Вестн. РАМН.* — 2000. — № 2. — С. 41-43.

11. *Нейротропное действие электромагнитного поля большой интенсивности / В. И. Кресюн, Л. С. Годлевский, П. Б. Антоненко, В. В. Годован* // *Современные аспекты лечения эпилепсии: Тез. конф.* — Одесса. — 2001. — С. 21-22.

12. *Влияние электромагнитного поля мобильного телефона на биоэлектрическую активность мозга человека / Н. Н. Лебедева, А. В. Сулимов, О. П. Сулимова и др.* // *Биомед. радиоэлектроника.* — 1998. — № 4. — С. 3-12.

13. *Мартынюк В. С., Мартынюк С. Б.* Влияние экологически значимого переменного магнитного поля на метаболические параметры в головном мозге животных // *Биофизика.* — 2001. — Т. 46, Вып. 5. — С. 910-914.

14. *Фесенко Е. Е.* Гидролиз ряда

пептидов и белков в слабых комбинированных постоянном и низкочастотном переменном магнитных полях // *Биофизика.* — 2001. — Т. 46, Вып. 2. — С. 235-240.

15. *Холодов Ю. А., Лебедева Н. П.* Реакции нервной системы человека на электромагнитные поля. — М.: Наука, 1992. — 135 с.

16. *Чичук Т. В., Страшкевич И. А., Клебанов Г. И.* Свободнорадикальные механизмы стимулирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения // *Вестн. РАМН.* — 1999. — № 2. — С. 27-32.

17. *Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И.* Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса, 1999. — 270 с.

18. *Яшин А. А.* Электромагнитное облучение живого организма с учетом характеристик киральности («киральный резонанс») // *Вестн. новых мед. технологий.* — 2000. — Т. VII, № 3-4. — С. 17.

19. *Ebert U., Ziemann U.* Altered seizure susceptibility after high-frequency transcranial magnetic stimulation in rats // *Neurosci. Lett.* — 1999. — Vol. 273, N 1. — P. 155-158.

20. *Neuronal responses to low-intensity electromagnetic fields at 900 Mhz. — BEMS / P. Semm, S. Marhold, K. P. Dombek et al.* // *Abstract Book. Eiteenth Annual Meeting. Canada. June 9-14.* — 1996. — P. 29-32.

21. *Tergau F.* Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353, N 6. — P. 2209.

22. *Transcranial magnetic stimulation: its current role in epilepsy research / U. Ziemann, B. J. Steinhoff, F. Tergau, W. Paulus* // *Epilepsy Res.* — 1998. — Vol. 30, N 1. — P. 11-30.

УДК 577.35:537

Л. С. Годлевский

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ ФИЗИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ НА АКТИВНОСТЬ МОЗГА

В обзоре собственных и литературных данных автор обосновывает необходимость исследования транскраниального воздействия физическими факторами (импульсные магнитные, ЭМ-поля) на образования мозга с целью разработки неинвазивного локального метода активации нейрональных образований, модуляции чувствительности нейрональных популяций к действию нейромедиаторов и фармакологических препаратов. Обосновывается целесообразность использования сочетанного влияния физических факторов на ткань головного мозга.

Ключевые слова: головной мозг, электромагнитные волны, транскраниальная магнитная стимуляция.

UDC 577.35:537

L. S. Godlevsky

THE INFLUENCE OF SOME FACTORS OF PHYSICAL NATURE UPON BRAIN ACTIVITY

In the review of the literature data and of his own researches the author grounds the necessity of the investigations of transcranial influences by physical factors (impulse magnetic stimuli, electro-magnetic fields) upon the brain structures with the aim of working out the noninvasive local activation of neuronal mass, modulation of the sensibility of neuronal populations to neuromediators and pharmacological drugs. The rationality of combined usage of physical factors upon brain tissue activity is substantiated.

Key words: brain, electromagnetic waves, transcranial magnetic stimulation.

АМН України 10 років!



Цього року виповнюється 10 років Академії медичних наук України. За цей час Академія об'єднала представників багатьох наукових шкіл, створених видатними вченими, знаними не лише в нашій країні, а й за її межами. Це М. М. Амосов, О. Ф. Возіанов, В. В. Фролькіс, Л. Т. Мала, А. П. Ромоданов, Ю. П. Зозуля та ін.

Академія сьогодні має високий науковий потенціал. В її інститутах та організаціях працюють 700 докторів наук і майже 1700 кандидатів наук. Їхні творчі сили спрямовані на визначення стратегічних, найперспективніших напрямків у медицині, розв'язання фундаментальних медичних проблем заради зміцнення здоров'я нації.

Дозвольте нам від імені вчених Одеси поздоровити всіх членів Академії з її ювілеєм. Сподіваємося, що ювілейний рік ознаменується новими здобутками в їхній творчості, і висловлюємо впевненість, що попереду на них чекають нові успіхи та досягнення.

Академік АМН України В. М. ЗАПОРОЖАН
Академік АМН України М. Я. ГОЛОВЕНКО
Член-кореспондент АМН України В. Й. КРЕСЮН

ЛЮДИНА, ПОКЛИКАНА ЖИТТЯМ

До 75-річчя академіка Юрія Ілліча Кундієва

Другого жовтня 2002 року виповнилося 75 років з дня народження та 51 рік роботи в Інституті медицини праці всесвітньо відомого вченого і громадського діяча, видатного гігієніста і токсиколога, основоположника дермальної токсикології пестицидів академіка НАН і АМН України, члена-кореспондента РАМН, доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки, віце-президента АМН України, директора Інституту медицини праці АМН України Юрія Ілліча Кундієва.

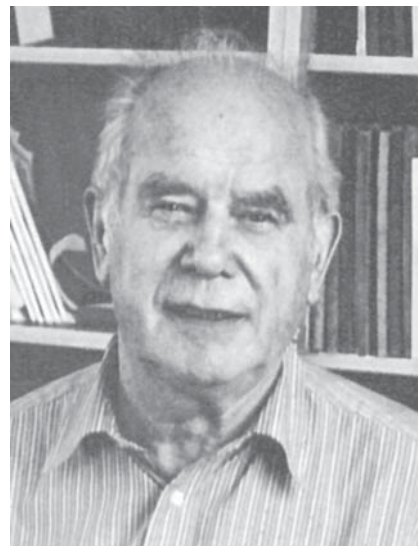
Народився він в с. Трояни Кіровоградської області. Батька ювіляра Іллю Гнатовича було репресовано у 1936 р., у матері залишилося троє дітей і жодних засобів до існування. Вона працювала пралею, швачкою, різноробочою з єдиною мрією — дати дітям освіту.

У школі Юрій вчився старанно, після закінчення 10 класів у 1944 р. мав 9 похвальних грамот за весь термін навчання і без вагань вступив до Московського вищого технічного училища ім. М. Баумана. Проте на першому ж курсі захворів на туберкульоз легень. Хворів довго, лікувався, в тому числі і у військовому шпиталі у Святошині під Києвом за клопотанням матері, яка на той час працювала у тому же шпиталі санітаркою. І в нього визріло рішення вступати до медичного вузу і стати лікарем.

Вчився Юрій Ілліч у Київському медичному інституті ім. О. О. Богомольця, який закінчив з відзнакою у 1951 р. і був рекомендований Вченою радою вузу для навчання в аспірантурі. Проте як сина «ворога народу» його довго не зараховували, і аспірантом він став лише після підтримки тодішнього міністра охорони здоров'я Української РСР Лева Івановича Медведя. Лише у 1956 р. Кундієва Іллю Гнатовича повністю реабілітували помертно.

Під впливом Л. І. Медведя Юрій Ілліч почав займатися токсикологією пестицидів і безпекою їхнього застосування, під його керівництвом став одним із провідних учених України і світу.

Доктор медичних наук, професор, академік Національної академії наук та АМН України, член-кореспондент РАМН,



заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України, премії ім. Ф. Ф. Ерісмана, член постійного Комітету експертів ВООЗ з професійного здоров'я, член багатьох міжнародних наукових товариств, голова вітчизняної школи гігієністів праці. Ю. І. Кундієв підготував понад 40 докторів і кандидатів медичних наук. Він автор близько 400 наукових праць, в тому числі 21 монографії і посібників, виданих в Україні та за кордоном.

Ю. І. Кундієв є членом Президії АМН України, віце-президентом АМН України, головою Комітету з питань біоетики при президенті НАН, радником Президії НАН України, дирек-

тором Інституту медицини праці АМН України.

З іменем Юрія Ілліча пов'язані розробки багатьох сучасних напрямків у медицині праці, таких як професійний рак, оцінка ризику для здоров'я при запровадженні новітніх біотехнологій та ін. Він намагається зробити все необхідне для того, щоби зупинити негативні демографічні процеси в Україні, коли народжуваність катастрофічно знижується, а жінки репродуктивного віку змушені жертвувати власним здоров'ям на робочому місці.

Ювіляр бере активну участь у програмах зменшення використання шкідливих для людини та природи хімічних речовин, скорочення використання орних земель, збільшення площ під лісопосадки, енергозбереження та зменшення відходів, тобто йдеться про гармонізацію взаємовідношень людини з природою, впровадження нових технологій замість існуючих традиційних,

про концепцію стійкого розвитку суспільства.

Як провідний гігієніст і токсиколог, Юрій Ілліч Кундієв робить висновок про те, що не можна усі негативи зводити до впливу пестицидів і радіонуклідів на здоров'я, оскільки найбільше використовують пестициди Японія і США, втім, у цих країнах і найбільша тривалість життя у світі. Якщо застосовувати пестициди раціонально, дотримуючись усіх гігієнічних регламентів, то користі від них все ж таки більше, ніж шкоди, а на погіршення стану професійного здоров'я негативно впливає комплекс чинників, і перш за все, психосоціальне напруження і зростаючі виробничі навантаження.

Інститут під керівництвом Ю. І. Кундієва працює над створенням книжки «Навколишнє виробниче середовище та репродуктивна функція жінки». Академік Кундієв активний пропагандист тези резо-

люції Генеральної Асамблеї ООН (1979): «Здоров'я населення — єдиний критерій доцільності та ефективності усіх без винятку сфер діяльності людини».

Колектив науковців, очолюваний Юрієм Іллічем Кундієвим, активно працює над створенням у сучасних економічних умовах нової моделі медичного обслуговування населення з переважним обслуговуванням тих, хто працює. Оскільки лише здорові люди можуть виробляти матеріальні блага для всього суспільства.

Своє 75-річчя ювіляр зустрів у розквіті творчих сил і задумів. Редакційна колегія щиро бажає Вам, вельмишановний Юріє Іллічу, міцного здоров'я, сімейного щастя, творчої наснаги, вагомих наукових здобутків, плідної праці на благо народу нашої країни та людства.

*Редакційна колегія журналу
«Досягнення біології
та медицини»*

ВЧЕНИЙ ВЕЛИКОГО ХИСТУ

Академіку Юрію Панасовичу Зозулі — 75 років

Двадцять третього грудня 2002 року виповнилося 75 років з дня народження всесвітньо відомого вченого-нейрохірурга і громадського діяча, директора Інституту нейрохірургії, який працює в цьому науковому закладі впродовж 52 років, віце-президента Академії медичних наук України, президента Української асоціації нейрохірургів, заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата державних премій, доктора медичних наук, професора, академіка АМН України, члена-кореспондента НАН України Юрія Панасовича Зозулі.

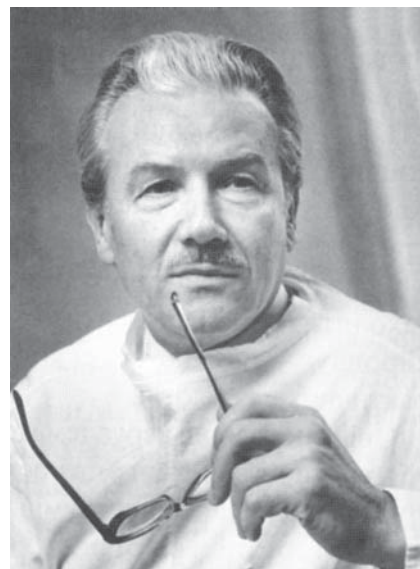
Юрій Панасович народився у Вінниці. У 1945 р. вступив до Вінницького медичного інституту і в 1950 р. закінчив його з відзнакою. І цього ж року почав працювати у щойно створеному Київському інституті нейрохірургії, послідовно обіймаючи посади від ординатора до керівника відділення нейроонкології. Захистив кандидатську дисертацію у 1954 р.

З 1955 по 1964 рр. Юрій Панасович працював на посаді головного лікаря Інституту. У 1964 р. після від'їзду першого директора Інституту нейрохі-

рургії О. І. Арутюнова до Москви директором інституту став А. П. Ромоданов, а заступником директора з наукової роботи — Ю. П. Зозуля. На цій посаді Юрій Панасович працював близько 30 років.

У 1966 р. захистив докторську дисертацію на тему «Кровообіг при опухолі головного мозку и изменения мозгового кровообращения».

У 1968 р. Ю. П. Зозулі присвоєно звання професора за фахом «Нейрохірургія», у 1978 р. — почесне звання «Заслужений діяч науки», у 1991-му Ю. П. Зо-



зулю було обрано членом-кореспондентом НАН України, у 1993 р. — віце-президентом АМН України, а у 1994-му — академіком АМН України. Його нагороджено 3 орденами та 5 медалями.

З 1993 р. Юрій Панасович Зозуля очолює Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова АМН України.

У 1996 р. за цикл робіт із впровадження нових методів діагностики і мікрохірургічного лікування ушкоджень периферичної нервової системи Ю. П. Зозуля був удостоєний Державної премії України в галузі науки і техніки, а у 2001 р. — другої Державної премії за розробку лікворощунтуючих систем.

Ю. П. Зозуля є автором понад 450 наукових публікацій, серед яких 14 монографій та 21 винахід. Своїм багатим науковим і практичним лікарським досвідом він щедро ділиться зі своїми учнями. Під керівництвом Юрія Панасовича виконано 40 докторських і кандидатських дисертацій.

Юрій Панасович Зозуля є віце-президентом АМН України, головою Наукової Ради з клі-

нічної медицини АМН України, членом Ради з науки та технологій при Кабінеті Міністрів, членом Науково-технічної ради Міністерства України з питань надзвичайних ситуацій, членом Вищої експертної ради Міністерства освіти і науки, президентом Української асоціації нейрохірургів, членом Всесвітньої та Європейської асоціацій нейрохірургів, членом редколегій багатьох вітчизняних і зарубіжних наукових медичних журналів.

Важливим етапом діяльності Юрія Панасовича є організація Української асоціації нейрохірургів (УАН), яка об'єднує нейрохірургів України та представників суміжних спеціальностей. За відносно короткий термін свого існування УАН увійшла до Європейського та Всесвітнього об'єднань нейро-

хірургів. Як президент Української асоціації нейрохірургів Ю. П. Зозуля докладає великих зусиль для підвищення рівня та авторитету цієї організації. Крім зазначеного, Ю. П. Зозуля працює головним редактором «Українського нейрохірургічного журналу».

В час свого 75-річчя ювіляр перебуває у розквіті творчих сил і задумів. Редакційна колегія щиро бажає Вам, вельмишановний Юріє Панасовичу, міцного здоров'я, сімейного щастя, творчої наснаги у подальшій праці, вагомих життєвих здобутків у Ваших задумах та устремліннях на благо народу нашої країни і людства.

*Редакційна колегія журналу
«Досягнення біології
та медицини»*

Редакційна рада журналу щиро вітає з ювілеєм академіка НАН та АМН України КУНДІЄВА Юрія Ілліча і академіка АМН України, члена-кореспондента НАН України ЗОЗУЛЮ Юрія Панасовича.

Від щирого серця бажаємо вам міцного здоров'я та творчої наснаги в подальшій праці на благо української науки й охорони здоров'я.

ПРИГЛАШАЕМ НА КОНФЕРЕНЦИЮ

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в Международной научной конференции «Гомеостаз: физиология, патофизиология, фармакология, клиника», которая состоится 18–19 сентября 2003 г. в городе Одессе в рамках года России в Украине. Организаторами-учредителями конференции выступили **Одесский государственный медицинский университет, МОЗ Украины и Институт медико-биологических проблем РАН (Россия).**

Научные направления работы конференции:

- история и современность в учении о гомеостазе;
- физиология гомеостаза;
- патофизиология гомеостаза;
- фармакология гомеостаза;
- диагностика, клиника и пути коррекции гомеостаза.

Правила регистрации

Прислать заявку и тезисы докладов для участия в конференции необходимо до 1 мая 2003 года (материалы, поступившие позже, рассматриваться не будут).

Тезисы докладов — одна страница формата А4, полный доклад — до 6 страниц формата А4. Тезисы и доклады должны быть напечатаны на компьютере шрифтом Times New Roman 12 pt с полуторным ин-

тервалом, передаются на дискете 3,5" или по электронной почте в формате Rich Text Format. Поля — 20 мм. Название печатается заглавными буквами, на следующей строке — фамилия, имя, отчество, далее — название организации. Через два интервала с абзаца печатается текст тезисов (докладов).

Представленные на конференцию тезисы и доклады будут напечатаны в журнале «Досягнення біології та медицини».

Организационный взнос (стоимость информационных материалов, программы, тезисов конференции) — 5 у. ед.

Официальные языки конференции: украинский, русский, английский.

Заявки на участие в конференции, тезисы и доклады принимаются по адресу:

Украина, 65026, г. Одесса, Валиховский пер., 2
Кафедра общей и клинической патофизиологии
E-mail: klinpatfiz@odessa.ua
Контактные телефоны **+380482 207-649;**
+38048 711-72-54

Приглашения для участия в работе конференции будут разосланы до 1 сентября 2003 года по адресу, представленному в заявке.

У «Бюлетені ВАК України» № 1 2003 р. вміщено постанову президії Вищої атестаційної комісії України № 7-05/1 від 15 січня ц. р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України». Передрукуючи текст цієї постанови, ми звертаємо увагу авторів на необхідність суворо дотримуватися визначеної у п. 3 структури статей, які надсилаються до нашого журналу. Статті, що не відповідають цим вимогам, до друку не прийматимуться. Наголошуємо також на дотриманні «Правил оформлення статей до журналу "Досягнення біології та медицини"», які вміщено наприкінці цього номера.

ПРО ПІДВИЩЕННЯ ВИМОГ ДО ФАХОВИХ ВИДАНЬ, ВНЕСЕНИХ ДО ПЕРЕЛІКІВ ВАК УКРАЇНИ

ПОСТАНОВА ПРЕЗИДІЇ ВИЩОЇ АТЕСТАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ УКРАЇНИ

від 15.01.2003 р. № 7-05/1

Необхідною передумовою для внесення видань до переліку наукових фахових видань України є їх відповідність вимогам пункту 7 постанови президії ВАК України від 10.02.1999 р. № 1-02/3 «Про публікації результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук та їх апробацію». Однак окремі установи-засновники таких видань не дотримуються вимог до складу редакційної колегії видань, не організовують належним чином рецензування та відбір статей до друку, не надсилають свої наукові видання до бібліотек, перелік яких затверджено постановою президії ВАК України від 22.05.1997 р. № 16/5, тим самим обмежуючи можливість наукової громадськості знайомитися із результатами дисертаційних досліджень. У зв'язку з цим президія Вищої атестаційної комісії України

ПОСТАНОВЛЯЄ:

1. Попередити установи-засновники наукових фахових видань, що у разі відсутності видань у фондах визначених ВАК бібліотек вони будуть вилучені з переліку наукових фахових видань України, в яких дозволяється друкувати результати дисертаційних досліджень.

2. Установам-засновникам фахових видань оновити склади редакційних колегій так, щоб більшість у них становили фахівці, основним місцем роботи яких є установа-засновник фахового видання.

3. Редакційним колегіям організувати належне рецензування та ретельний відбір статей до друку. Зобов'язати їх приймати до друку у виданнях, що виходитимуть у 2003 році та у подальші роки, лише наукові статті, які мають такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними

завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор; виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання); виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку.

4. Спеціалізованим ученим радам при прийомі до захисту дисертаційних робіт зараховувати статті, подані до друку, починаючи з лютого 2003 року, як фахові лише за умови дотримання вимог до них, викладених у п. 3 даної постанови.

5. Встановити обов'язковим подання до ВАК України разом із клопотанням про внесення видання до переліку фахових також копії свідоцтва про державну реєстрацію друкованого засобу у Державному комітеті інформаційної політики, телебачення та радіомовлення України.

6. Зобов'язати установи, які є засновниками фахових видань, протягом 2003 року надсилати до ВАК України один контрольний примірник видання із супровідним листом.

7. Експертним радам ВАК України провести до 1 січня 2004 року аналіз наукового рівня публікацій у фахових виданнях і подати президії ВАК України пропозиції щодо внесення відповідних змін до переліку фахових видань.

Голова ВАК України

В. В. Скопенко

*Вчений секретар
ВАК України*

Л. М. Артюшин

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

для журналу «Досягнення біології та медицини»

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біологічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література;

м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважимо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервали й зберігати у файлах форматів Word 6.0/95 for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним

у програмах Exel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5; 11,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літератур-

них джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський державний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65026, Україна.

Редакційна колегія

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- ▶ **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- ▶ **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- ▶ **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- ▶ **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- ▶ **інформація, хроніка, ювілеї**

