

# **ДОСЯГНЕННЯ** **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

**НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ**



**№ 2**  
**2003**

# ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ 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*),  
А. 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)

№ 2 2003



# ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий 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. В. Мельникова**  
**Р. В. Мерешко**  
**О. М. Фащевська**

Художній редактор  
**О. А. Шамшуріна**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет  
**В. М. Попов**  
**С. С. Ракул**  
**О. А. Шамшуріна**

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

Журнал зареєстровано  
у Державному комітеті  
інформаційної політики,  
телебачення та радіомовлення  
України.

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 5610**

Підписано до друку 17.10.2003.  
Формат 60x84/8. Папір письмовий.  
Обл.-вид. арк. 11,0.  
Тираж 300 пр. Зам. 519.

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

## ЗМІСТ

### Фундаментальні проблеми медицини та біології

- ДІЯ ОКСИДУ АЗОТУ IN VIVO НА Na-НАСОС  
ЕНДОТЕЛІЮ АОРТИ ЩУРІВ  
О. В. Акопова, О. М. Харламова, Г. Л. Вавілова, В. Ф. Сагач ... 3
- ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРИ РЕГУЛЮЮЧОГО ТИПУ  
ПРИ ІШЕМІЧНИХ УШКОДЖЕННЯХ МОЗКУ  
І. В. Комісаров ..... 6
- ЗДОРОВ'Є: САНОГЕНЕЗ, ГОМЕОСТАЗ, НОРМА  
Г. Н. Крыжановский, Л. А. Носкин, М. Ю. Карганов,  
Л. Е. Курнешова ..... 12
- ПРО ДЕЯКІ ЗАГАЛЬНІ РИСИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ  
ПРОЦЕСІВ У СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ СИСТЕМІ  
О. О. Мойбенко ..... 15

### Нові медико-біологічні технології

- ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ПОЛІПШЕННЯ ЗОРУ  
І ЗМЕНШЕННЯ ДЕВІАЦІЇ У ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ  
ІЗ ДИСБІНОКУЛЯРНОЮ АМБЛІОПІЄЮ  
І. М. Бойчук ..... 17

### Оригінальні дослідження

- СТАН КЛУБОЧКОВО-КАНАЛЬЦЕВОГО ТА КАНАЛЬЦЕВО-  
КАНАЛЬЦЕВОГО БАЛАНСУ В РАННІЙ ПЕРІОД  
ПОЛІУРИЧНОЇ СТАДІЇ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ  
В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, Т. М. Бойчук ..... 21
- ЗМІНИ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ  
В НАЙБЛИЖЧОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ  
У ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ ІЗ СУПУТНЬОЮ  
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ  
О. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, П. П. Шипулін,  
О. О. Свірський, М. В. Руденко, С. О. Вербецький,  
О. В. Добруха, М. О. Голубков, С. О. Прохода, Ю. М. Ткач ... 24
- АДРЕНЕРГІЧНА ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ  
ОРГАНІЗМУ ДО ДІЇ СТРЕСОРНОГО ЧИННИКА  
Т. В. Дегтяренко, Р. І. Чаланова ..... 29
- РОЛЬ ЕНДОГЕННОГО ОКИСУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ  
ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ У ЩУРІВ  
В. М. Демидов, С. М. Демидов ..... 34



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2003

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

РОЛЬ НЕСПРИЯТЛИВИХ УМОВ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА ГЛИБОКИХ ВУГІЛЬНИХ ШАХТ У ПАТОГЕНЕЗІ ТЯЖКОЇ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ У ШАХТАРІВ В. М. Єльський, С. Є. Золотухін, Ю. Я. Крюк .....	40
ВЛИЯНИЕ СВЧ-ПОЛЯ НА ГОЛОВНОЙ МОЗГ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА В. С. Белокриницкий .....	42
ОСОБЛИВОСТІ УШКОДЖЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ НАПАДАМИ І. М. Ліпко .....	46
ВЛИЯНИЕ ФЕНОБАРБИТАЛА И ПОЛИХЛОРБИФЕНИЛОВ НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ, СОПРЯЖЕННЫХ С РЕГУЛЯЦИЕЙ АПОПТОЗА, МИТОТИЧЕСКИЙ РЕЖИМ И ФРАГМЕНТАЦИЮ ДНК КЛЕТОК ПЕЧЕНИ КРЫС И. Н. Моисеев, О. Н. Воскресенский, В. В. Сумбаев, С. Д. Сердюк, А. П. Левицкий, Е. К. Ткаченко .....	48
ОБТУРАЦІЙНИЙ ХОЛЕСТАЗ: ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА МОЖЛИВОСТІ ПОПЕРЕДЖЕННЯ РОЗВИТКУ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В. К. Напханюк, Т. С. Дзизенко, Н. О. Горянова .....	54
ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИННОГО КОМПЛЕКСА «БИОВИТАЛЬ ГЕЛЬ ДЛЯ ДЕТЕЙ» В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ Н. Л. Аряев, А. А. Старикова, А. Г. Лиман, Т. А. Косюга .....	58

## **Соціальні дослідження**

---

ОЦІНКА МОТИВАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ САМОЗБЕРІГАЮЧОЇ ПОВЕДІНКИ У СИСТЕМІ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ В. О. Колоденко, Ю. М. Ворохта .....	62
--	----

## **Огляди**

---

ОСТЕОХОНДРОПАТИЯ ХРЕБТА: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ О. І. Продан, В. А. Колесниченко .....	66
КОМПЕНСАТОРНІ МЕХАНІЗМИ МОЗКОВОГО ГОМЕОСТАЗУ І СТІЙКИЙ ПАТОЛОГІЧНИЙ СТАН С. Л. Соломка, Р. Ф. Макулькін .....	71

## **Інформація, хроніка, ювілеї**

---

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ! (Виктору Николаевичу Ельскому — 70 лет) .....	74
ВАДИМ ФЕДОРОВИЧ САГАЧ (до 60-річчя з дня народження) .....	75

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ «ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ» .....	76
--	----

*Рекомендовано до друку Вченою Радою Одеського державного медичного університету  
Протокол № 6 від 1 вересня 2003 р.*

### **До відома авторів!**

Рішенням Президії ВАК України № 1–05/6 від 11 червня 2003 р. журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з біології.

УДК 577.152.3

О. В. Аكوпова, канд. хім. наук,

О. М. Харламова, канд. хім. наук,

Г. Л. Вавілова, канд. хім. наук,

В. Ф. Сагач, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України

## ДІЯ ОКСИДУ АЗОТУ *IN VIVO* НА Na-НАСОС ЕНДОТЕЛІЮ АОРТИ ЩУРІВ

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

Чимало літературних джерел присвячено вивченню фізіологічних функцій оксиду азоту (NO) та молекулярних механізмів його фізіологічної дії. Однак, у фокусі уваги дослідників знаходилися, головним чином, механізми, через посередництво яких здійснюється вазодилататорна дія NO [1]. Значно менше вивчена роль NO в регуляції іонного гомеостазу тканин, особливо тканин серцево-судинної системи. Ця функція NO може здійснюватися шляхом його впливу на Na-насос (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТРаза, КФ 3.6.1.37) — фермент, який є однією з ключових ланок у механізмі підтримки іонного гомеостазу клітин [2]. Активний транспорт Na<sup>+</sup> і K<sup>+</sup> через плазматичні мембрани спрямований на збереження високого мембранного потенціалу і сполучений із регуляцією надходження Ca<sup>2+</sup> у клітину через Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> обмін, забезпечує Na-насоса безпосередню участь у механізмах вазорелаксації та визначає його суттєву роль у контролі судинного тонуусу [3]. Раніше нами отримано дані, які свідчать про активацію Na-насоса ендотелію аорти в умовах стимуляції біосинтезу NO шляхом введення його біологічного попередника L-аргініну [3], що

свідчать про можливу роль NO як ендогенного фактора регуляції активності Na-насоса *in vivo*.

Отож перед нами постало завдання продовжити вивчення дії NO на Na-насос ендотелію аорти щурів *in vivo* шляхом стимуляції ендогенного синтезу NO бактеріальним ліпополісахаридом (ЛПС), а також шляхом екзогенного введення нітрогліцерину (донора NO), який широко застосовується в клінічній практиці.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили на білих щурах лінії Вістар масою тіла 200–250 г. Тканини аорти, видалені у декапітованих тварин, ретельно промивали охолодженим 0,9%-м розчином KCl (2 °C). Зскрібок ендотеліального шару гомогенізували в 10-кратному об'ємі живильного середовища: 0,25 М сахарози, 0,02 М трис-HCl буфера, 1 мМ ЕДТА, рН 7,4, як описано нами раніше [3].

Активність Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТРази визначали у гомогенатах ендотелію в живильному середовищі такого складу: 25 мМ трис-HCl, рН 7,4, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 100 мМ NaCl, 10 мМ KCl, 3 мМ Na<sub>2</sub>АТР, рН 7,4 в

об'ємі 1 мл. Концентрацію білка визначали за Лоурі. Реакцію розпочинали додаванням Na<sub>2</sub>АТР і проводили впродовж 10 хв при 37 °C, а потім призупиняли її додаванням додецилсульфату Na до кінцевої концентрації 0,3 %. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТРаза активність визначали за приростом неорганічного фосфору (P<sub>i</sub>) методом Фіске — Суббароу [3] як різницю між загальною Mg<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТРаза активністю та Mg<sup>2+</sup> АТРаза активністю за наявності 10<sup>-3</sup> М убаїну і виражали у мкмоль P<sub>i</sub> на 1 мг білка за 1 год.

У дослідах *in vivo* ЛПС, L-NAME, нітрогліцерин та інші препарати вводили внутрішньочеревинно в ізотонічному розчині NaCl.

У роботі використані такі реагенти: додецилсульфат Na, трис (основа), “Serva” (ФРН), Na<sub>2</sub>АТР, “Reanal” (Угорщина), ЛПС, нітропрусид Na, L-NAME, убаїн “Sigma” (США) та реактиви вітчизняного виробництва марки ч. д. а. Всі розчини готували на бідистильованій воді. Результати представлені як середнє ± стандартне відхилення. Вірогідність оцінювали з допомогою t-критерію Стьюдента. Величину P < 0,05 вважали статистично значущою.

## Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з літературними даними, введення ЛПС викликає досить швидке (впродовж 4 год після введення препарату) підвищення експресії індукбельної ізоформи NO-синтази (NOS-II) в різних тканинах організму, зокрема у тканині судинного ендотелію [4; 5]. Вводили ЛПС дозою 1 мг/кг маси тіла [5]. При цьому спостерігалось статистично вірогідне підвищення активності Na-насоса на 34,8 %,  $P < 0,05$  (рис. 1). Інгібітор NOS, L-NAME (20 мг/кг) ліквідував активацію  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТРази ліпополісахаридом. Потрібно відмітити, що гальмування базальної активності NOS L-NAME не приводить до зміни активності Na-насоса. Отже, отримані дані довели активацію  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТРази за умов певного підвищення ендогенної продукції NO та ще й, мабуть, у результаті експресії в ендотелії NOS-II, викликаній бактеріальним ліпополісахаридом.

Для вивчення дії екзогенного NO на Na-насос *in vivo* використовували нітрогліцерин (НГ), який широко застосовується для лікування низки захворювань серцево-судинної системи (ішемічна хвороба

серця, його недостатність, артеріальна гіпертензія та ін.) [7]. Результати експерименту показують, що введення НГ дозою 250 мкг/кг призводить до швидкого і різкого підвищення активності Na-насоса на 87,5 %,  $P < 0,01$  (див. рис. 1). Тобто, активація електрогенного  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  обміну, мабуть, бере участь у механізмах, які забезпечують відому вазодилаторну та гіпотензивну дію препаратів-донорів NO. Введення низьких доз НГ (25 мкг/кг) не приводило до статистично значущих змін активності Na-насоса (рис. 2). На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що активація Na-насоса оксидом азоту відбувається на фоні певного зростання рівня NO в ендотелії порівняно з базальним як внаслідок стимуляції його ендогенного синтезу, так і при екзогенному введенні.

Однак, подальше вивчення впливу НГ на активність Na-насоса ендотелію показало, що підвищення доз НГ до 500 і 1000 мкг/кг веде до пригнічування ферменту відповідно на 45,7 % ( $P < 0,05$ ) і 56,7 % ( $P < 0,01$ ) (див. рис. 2). Одночасне з НГ введення метиленового синього, інгібітора цГМФ-залежного шляху дії NO ( $5 \cdot 10^{-7}$  моль/л) не відновлює гальмування Na-насоса підви-

щеними дозами НГ і дає підстави припускати, що пригнічення активності ферменту нітрогліцерином не є цГМФ-залежним.

Отже, за умов експерименту *in vivo* проявляється дозозалежна дія НГ на Na-насос. При цьому також потрібно відзначити, що між дією НГ *in vivo* і безпосереднім впливом донорів NO нітропрусида Na та НГ на активність Na-насоса ендотелію аорти *in vitro* спостерігається певна кореляція, яка полягає в активації ферменту низькими концентраціями і його пригнічуванні високими концентраціями донорів NO (таблиця). Дані, які отримані на мембранних препаратах, виділених з міокарда щурів, показують, що пригнічування  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТРази  $10^{-3}$  моль/л нітропрусида Na на 29,8 % супроводжується відповідним зниженням вмісту вільних (відновлених) тіолових груп на 42,3 % ( $P < 0,05$ ), які вказують на окислювальну модифікацію ферменту і його мембранного оточення високими концентраціями донора NO *in vitro*.

Принагідно зазначимо, що в літературі практично відсутні дані про пригнічування Na-насоса шляхом окислення тіолових груп ферменту оксидом азоту *in vivo*. Отримані нами

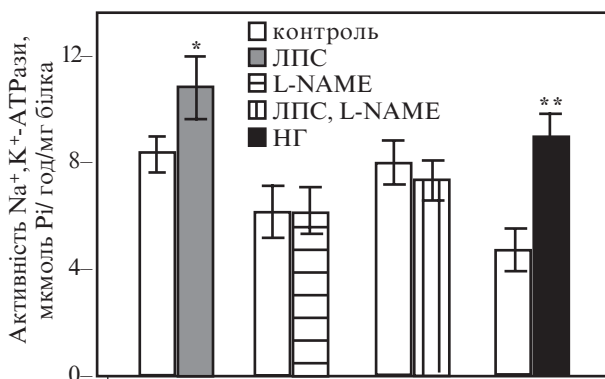


Рис. 1. Вплив ліпополісахариду (ЛПС), нітрогліцерину (НГ) і L-NAME на активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТРази ендотелію аорти.

Дози препаратів: ЛПС — 250 мг/кг; L-NAME — 20 мг/кг; НГ — 250 мг/кг. За віссю ординат активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТРази, мкмоль Pi/год на 1 мг білка.

\* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,01$  (порівняно з контролем)

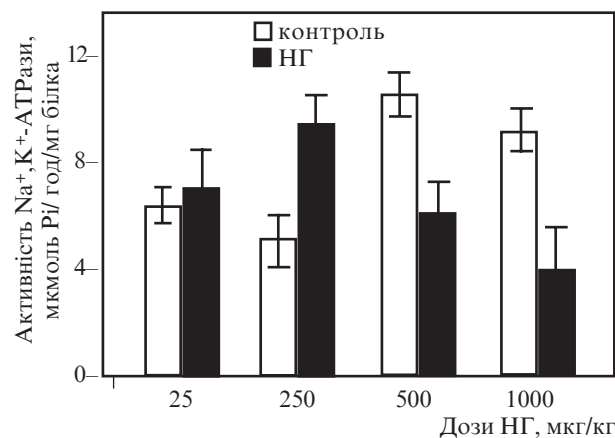


Рис. 2. Вплив нітрогліцерину на активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТРази ендотелію аорти в умовах *in vivo*.

За віссю абсцис — дози нітрогліцерину, мкг/кг; за віссю ординат — активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТРази, мкмоль Pi/год на 1 мг білка

Вплив нітропрусида Na і нітрогліцерину *in vitro* на активність Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТРази ендотелію аорти щурів, M±m

C, моль/л		Нітропрусид Na	Нітрогліцерин
0	A Δ, %	3,7±0,4 (11)	5,3±0,3 (6)
10 <sup>-6</sup>	A Δ, %	4,4±0,6 (12) +21,6 %*	5,6±0,5 (7) +5,6 %
10 <sup>-5</sup>	A Δ, %	3,6±0,5 (10) -2,7 %	6,5±0,5 (6) +20,7 %*
10 <sup>-4</sup>	A Δ, %	3,5±0,7 (10) -8,1 %	4,0±0,8 (10) -35,5 %*
10 <sup>-3</sup>	A Δ, %	2,6±0,3 (12) -29,8 %*	3,5±0,3 (10) -42,8 %**

Примітка. m — стандартна похибка, у дужках зазначена кількість вимірів; A — активність, мкмоль Pi/год на 1 мг білка; Δ — % змін активності; \* — P<0,05; \*\* — P<0,01 (відносно контролю).

експериментальні результати дозволяють припустити таку можливість. Однак, згідно з нашими даними, подібна ситуація може створюватися лише за умов, коли вміст NO в ендотелії набагато перевищує його фізіологічний рівень.

### Висновки

1. Результати проведеного експерименту показали дозозалежність дії оксиду азоту на Na-насос як *in vivo*, так і *in vitro*.

2. Стимуляція ендогенного синтезу NO ліпополісахаридом, як і введення нітрогліцерину загальноотерапевтичними дозами [6], активують Na-насос, що очевидно вносить певний вклад у вазодилаторну та гіпотензивну дію препаратів-донорів NO.

3. За умов активації біосинтезу NO ліпополісахаридом не виявлено пригнічення активності Na-насоса, однак високі дози оксиду азоту, введені екзогенно, пригнічують фермент. Даний ефект *in vivo* не є цГМФ-залежним, але, як і за умов *in vitro*, можливо, обумовлений окислювальною модифікацією ферменту.

Результати проведених досліджень дають підстави припускати, що пригнічення Na-насоса за умов гіперпродукції NO може бути однією із при-

чин порушення іонного гомеостазу судинного ендотелію та його дисфункції, яка сприяє розвитку (чи поглибленню) патології серцево-судинної системи, що зобов'язує до подальших наукових досліджень.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця / О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач, Л. М. Шаповал та ін. // Фізіол. журн. — 1997. — Т. 43, № 1-2. — С. 3-18.
2. Болдырев А. А., Мельгунов В. И. Транспортные АТФазы. Итоги науки и техники. Биофизика. — М.: ВИНТИ, 1985. — Т. 17. — 241 с.

3. Участь L-аргініну в корекції активності мембранних транспортних ферментів Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> та Na<sup>+</sup>-АТФаз за умов експериментальної гіперхолестеринемії / Г. Л. Вавілова, О. М. Прокопенко, О. М. Харламова, В. Ф. Сагач // Фізіол. журн. — 2000. — Т. 46, № 1. — С. 25-31.

4. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов / Ж.-К. Стокле, Б. Мюлле, Р. Андрианцохайна, А. Клецев // Биохимия. — 1998. — Т. 63. — С. 976-983.

5. Coinduction of nitric-oxide synthase and arginase I in cultured rat peritoneal macrophages and rat tissues *in vivo* by lipopolysaccharide / T. Sonoki, A. Nagasaki, T. Gotoh et al. / J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 3689-3693.

6. Гуглина М. Э. Большие дозы нитроглицерина при кардиогенном шоке // Клини. медицина. — 1997. — № 6. — С. 27-30.

УДК 577.152.3  
ДІЯ ОКСИДУ АЗОТУ *in vivo* НА Na-НАСОС ЕНДОТЕЛІЮ АОРТИ ЩУРІВ

О. В. Аكوпова, О. М. Харламова, Г. Л. Вавілова, В. Ф. Сагач

Вивчення дії оксиду азоту на Na-насос ендотелію аорти щурів *in vivo* стимуляцією ендогенного синтезу NO бактеріальним ліпополісахаридом (ЛПС), а також екзогенним введенням нітрогліцерину проведено на щурах. Вивчали ефекти ліпополісахариду, L-NAME і нітрогліцерину на ферментативну активність Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТРази у гомогенатах ендотелію аорти. Встановлений дозозалежний ефект NO на Na-насос як *in vivo*, так і *in vitro*. Введення ЛПС і фармакологічних доз нітрогліцерину приводить до активації Na-насоса. Високі дози донаторів NO приводять до інгібіції Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТРази. Отримані результати показують, що порушення іонного гомеостазу судинного ендотелію, індуковане гіперпродукцією NO, є одним із провідних механізмів розвитку ендотеліальних дисфункцій і патології серцево-судинної системи.

**Ключові слова:** нітрогліцерин, оксид азоту, натрієвий насос, бактеріальний ліпополісахарид.

UDC 577.152.3  
THE ACTION OF NITRIC OXIDE *IN VIVO* ON Na-PUMP ENDOTHELIUM OF RAT'S AORTA

O. V. Akopova, O. M. Harlamova, G. L. Vavilova, V. F. Sagach

The studying of the action of nitric oxide to Na-pump endothelium of rat's aorta *in vivo* by stimulation of bacterial lipopolisaccharide as well as by the exogenic intraduction of nitroglycerine, was carried out on the rats. It was studied the effects of lipopolisaccharide, L-NAME and nitroglycerine on enzyme's activity of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP in gomogenates of the aorta endothelium. A dose-depending effect of NO on Na-pump both *in vivo* and *in vitro* was established. The injection of lipopolisaccharide and farmacological doses of nitroglycerine leads to Na-pump activation. The high doses of donators NO lead to Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP inhibition. The received results show, that the disturbance of ion homeostasis of vascular endothelium, inducted by NO hyperproduction is one of the main mechanisms of endothelium disfunctions development and cardiac-vascular system pathology.

**Key words:** nitroglycerine, nitric oxide, Na-pump, bacterial lipopolisaccharide.

## ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРИ РЕГУЛЮЮЧОГО ТИПУ ПРИ ШЕМІЧНИХ УШКОДЖЕННЯХ МОЗКУ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Донедавна здавалося, що знання патогенетичних механізмів розвитку ішемії мозку, які призводять до нейродегенеративних ушкоджень нервових клітин, стане надійною підставою для пошуку клінічно ефективних засобів лікування гострого ішемічного інсульту [1; 2]. Концепція «глутамат-кальцієвої ексайтотоксичності» (від *excite* — збуджувати) стала визначальною у скринінгу потенційних нейропротекторів. Ця концепція свідчить, що некроз або апоптоз нервових клітин при фокальній чи загальній ішемії мозку обумовлений надмірною активністю глутаматергічних нейронів і надмірним зростанням внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в нейронах мозку, які збуджуються глутаматом [3].

Глутаматергічні синапси відіграють головну роль у міжнейронній передачі збудження у мозку. Медіаторами глутаматергічних нейронів є L-глутамінова (Glu) та L-аспарагінова кислоти — природні представники збуджуючих амінокислот (ЗАК). На стимуляцію глутаматергічного входу постсинаптичні нейрони відповідають генерацією збуджуючого постсинаптичного потенціалу (ЗПСП), в якому чітко виокремлюються швидкий і повільний компоненти. Швидкий компонент (термін наростання 3 мс) обумовлений активацією глутаматом іонпровідних «не NMDA» рецепторів. Один різновид цих рецепторів (Rs) вибірково активується 1-аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазолпропіоною кислотою (AMPA, AMPA-Rs), другий —

каїновою кислотою (KA-Rs). Повільний компонент (термін наростання 20–24 мс) є результатом активації іонофорних NMDA-Rs, які вибірково активуються N-метил-D-аспартатом (NMDA). Запізнення активації NMDA-Rs обумовлене  $\text{Mg}^{2+}$ -блоком їх іонних каналів, який усувається попередньою деполяризацією (швидким компонентом ЗПСП), що супроводжує активацію AMPA- і KA-Rs, а за умов ішемії мозку — «гіпоксичною деполяризацією» [4].

Канали KA-Rs і більшості ізоформ AMPA-Rs є проникними переважно для іонів  $\text{Na}^+$ . Іонним каналам NMDA-Rs властива висока  $\text{Ca}^{2+}$ -провідність, тому активація NMDA-Rs супроводжується підвищенням внутрішньоклітинної концентрації  $\text{Ca}^{2+}$ , що індукує вивільнення в нейроплазму іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , депонованих в ендоплазматичному ретикулумі. За фізіологічних умов сполучна активація «не NMDA»- і NMDA-рецепторів (а також метаботропних глутаматних рецепторів, mGlu-Rs) забезпечує не тільки передачу збудження (генерацію ЗПСП і ПД у постсинаптичних клітинах), але й процеси синаптичної пластичності: зміни ефективності й спрямованості передачі імпульсів у формі довготривалої потенціації (long-term potentiation, LTP), депотенціації (DP) або довготривалої депресії (LTD) синаптичної передачі. Ці зміни ведуть до утворення нових зв'язків між раніше функціонально не зв'язаними нейронами (або зворотного процесу), лежать в основі навчання, формування та збере-

ження слідів (енграм) пам'яті, організації адекватної («доцільної») поведінки.

За умов ішемії, коли утилізація глюкози переключається з аеробного шляху гліколізу на анаеробний і виникає дефіцит макроергів, різко знижується активність  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -активованої АТФази плазматичних мембран. Результатом цього є порушення трансмембранного градієнта  $\text{Na}^+$  та гіпоксична деполяризація нейронів (рис. 1). Внаслідок деполяризації терміналей ЗАК-ергічних аксонів підсилюється вивільнення глутамату. В постсинаптичних нейронах деполяризація полегшує відкриття  $\text{Ca}^{2+}$ -провідних каналів NMDA-Rs (з огляду на усунення їхнього  $\text{Mg}^{2+}$ -блоку), що викликається глутаматом. Концентрація  $\text{Ca}^{2+}$  у нейроплазмі зростає також внаслідок зміни вектора переносу іонів  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ -обмінником і надходження зовнішніх іонів  $\text{Ca}^{++}$  через потенціальнозалежні (п/з) кальцієві канали. Підвищення цитозольної концентрації  $\text{Ca}^{2+}$ , яке досягається у цей спосіб, доповнюється утрудненим їхнім депонуванням через недостатню активність  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФази ендоплазматичного ретикулуму (ЕПР). Збільшення у цитозолі концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  на 3–4 порядки запускає ланцюг процесів глутамат- $\text{Ca}^{2+}$  каскаду, які призводять клітини мозку до загибелі (див. рис. 1).

Оскільки основним шляхом надходження  $\text{Ca}^{2+}$  у нейрони є канали NMDA-Rs, то висока нейропротективна активність сполучення МК-801 (дизоцилпін), яка має властивість блокуатора каналів цих рецеп-



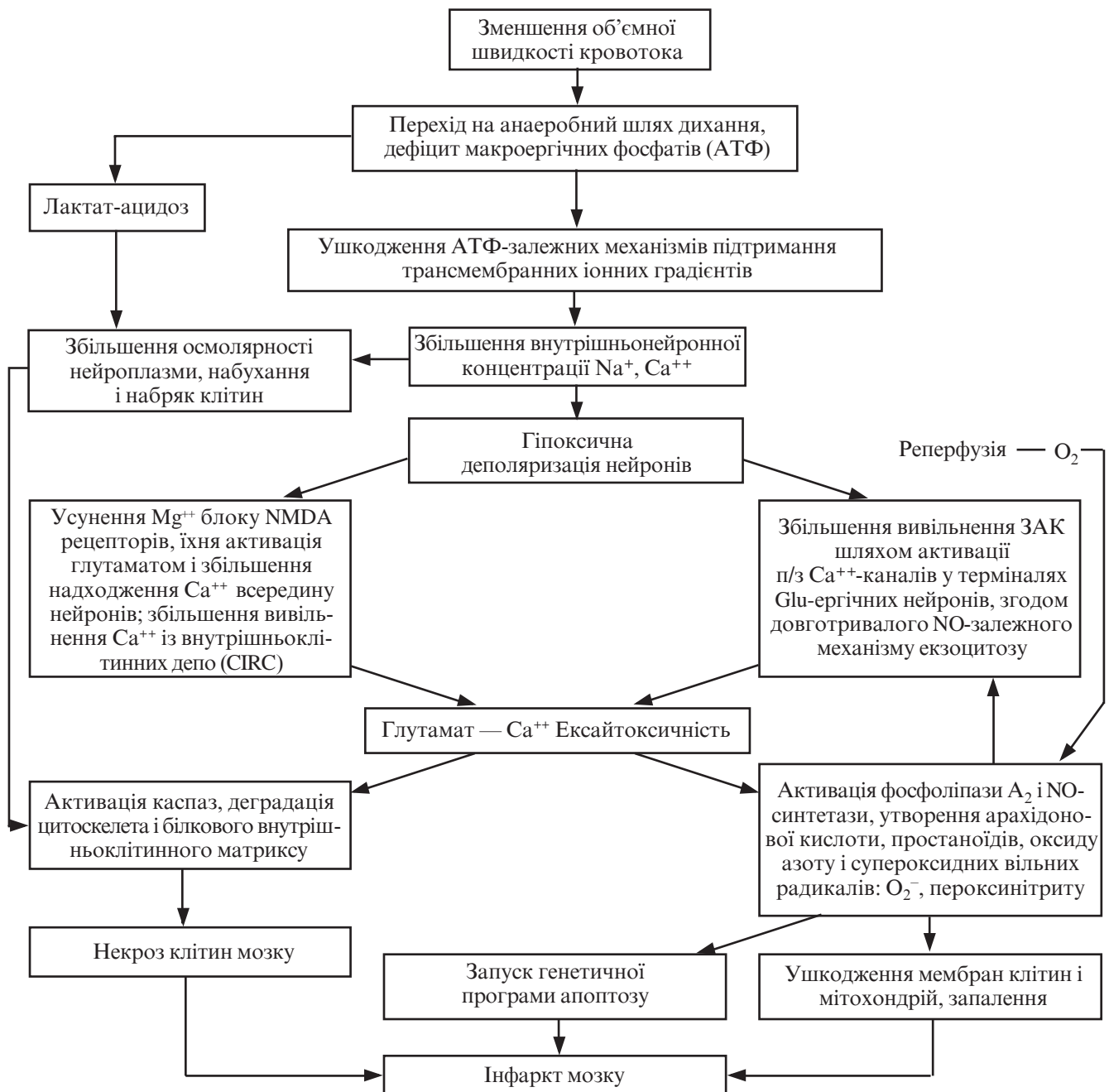


Рис 1. Патохімічні механізми ішемічного ушкодження мозку

торів, не була несподіваною. Введений за 1 год до оклюзії сонних артерій МК-801 запобігав дегенеративним ушкодженням нейронів гіпокампа у щижанок ( $ED_{50} = 0,3$  мг/кг), а дозами 1–10 мг/кг — у більшості тварин у моделях загальної та фокальної ішемії [5]. Вражаючи результати цих досліджень обумовили пошуки церебропротекторів серед лігандів іонотропних глутаматних рецепторів (iGlu-Rs). На різних моделях ішемії було вивчено нейропротективні

властивості конкурентних блокувальників NMDA-Rs (CGS 19755, CPP) і AMPA-Rs (LY 293558, LY 377770, NBQX); неконкурентні антагоністи AMPA (GYKI 52466); блокувальники алостеричних гліцинзв'язуючих (HA 966, 7-хлоркінуренова кислота, GV150526A) і поліамінзв'язуючих (іфенпродил) сайтів NMDA-Rs.

Оцінюючи терапевтичний потенціал високоафінних блокувальників каналів NMDA-Rs (дизоцилпін, CNS1102, фенциклідин), М. Rogawski [6]

відмітив, що ця група нейропротекторів спричинює численні побічні ефекти (нудоту, сонливість, руховий неспокій, запаморочення свідомості, делірій, галюцинації) у меншій мірі, ніж ті, які необхідні для нейропротекції. Він вважав, однак, що низькоафінні («швидкі») блокувальники каналів NMDA-Rs (мемантин, декстрометорфан, ремацемід) мають перспективу клінічного застосування, через те що викликають побічні ефекти дозами, які перевищують рівень нейропро-

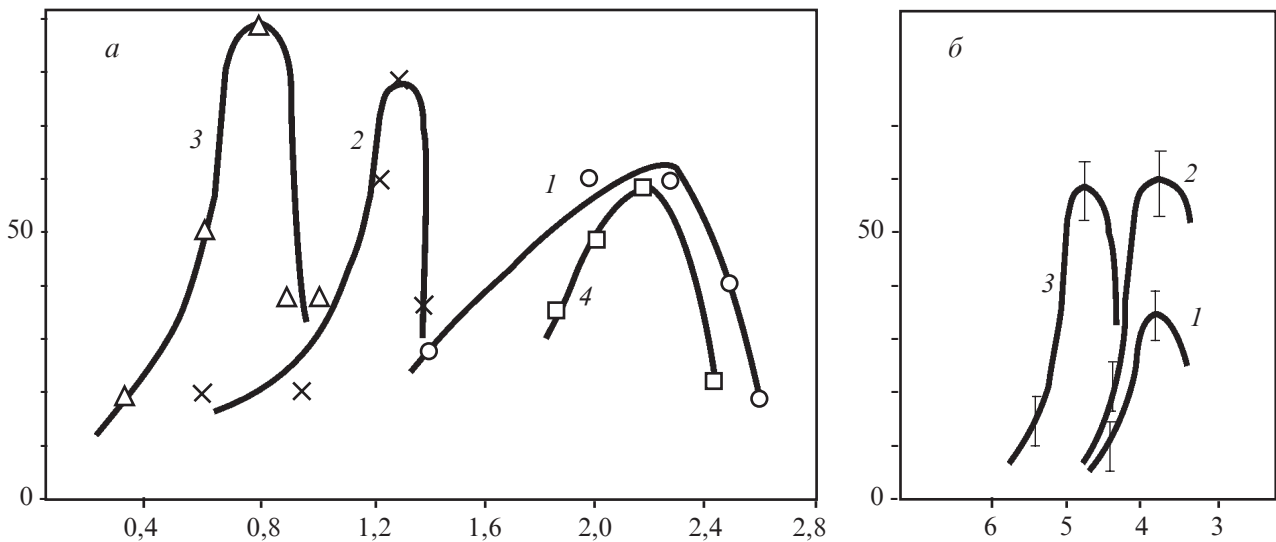


Рис. 2. Залежність приросту амплітуди пЗПСР нейронів зубчатої звивини гіпокампа щурів від концентрації (а) та антиамнезуючого ефекта від дози (б) ноотропів: пірацетаму (1), етимізолу (2), карбацетаму (3) та гліцину (4)

тективних. Проте в 1999 р. М. Fischer [7], узагальнюючи матеріали клінічних та багатоцентрових досліджень препаратів із потенційно можливими нейропротективними властивостями, дійшов висновку, що поки що не можна назвати жодного з них, який би мав значний і вірогідний вплив на позитивний клінічний результат при гострому ішемічному інсульті. Цей висновок — не прояв «медикаментозного нігілізму». Він відображає існування позитивної кореляції між ступенем нейропротекції і вираженістю побічних ефектів лігандів iGlu-Rs [8; 9]. Така кореляція передбачувана, оскільки основою і головного (нейропротекція), і побічних ефектів є пригнічення фізіологічних функцій глутаматергічної системи мозку. Ця система відіграє важливу роль у сприйнятті сенсорної інформації, забезпечуючи передачу нюхових, зорових, тактильних, термічних, кінестетичних та ноцицептивних сигналів, бере участь у формуванні рухових актів [10] і в пізнавальній діяльності: формуванні та пошуку слідів пам'яті, фіксації індивідуального досвіду і його емоційного забарвлення [11]. Порушення цих фізіологічних функцій проявляється у формі

побічних ефектів нейропротекторів групи конкурентних, неконкурентних блокаторів та алостеричних негативних модуляторів iGlu-Rs.

Таким чином, очевидно, що нейропротектори повинні не пригнічувати (паралізувати), а регулювати функції глутаматергічних синапсів, чинячи на них подвійний вплив.

Із існуючих до групи церебропротекторів регулюючого типу належить багато ноотропів. Через те, що вони є «нейрометаболічними стимуляторами» (А. И. Нисс, 1984), вони стимулюють також функцію глутаматергічних синапсів, підвищуючи їхню ефективність. При цьому ефективність синаптичної передачі зростає внаслідок полегшення індукції та формування стаціонарної фази довготривалої потенціації протягом багатьох годин. Феноменологічно підсилення довготривалої потенціації ноотропами проявляється зростанням амплітуди ЗПСР (отже, і підвищенням імовірності генерації ПД у постсинаптичних нейронах) і збільшенням у 2–3 рази тривалості феномену LTP. Ці властивості ноотропів є основою їхнього позитивного впливу на набуття тваринами навичок поведінки в радіальних та у лабі-

ринтах з багатьма дверима, а також їхньої антиамнезуючої дії в моделях скополамінової, електросудомної та інших форм амнезії [12].

Ноотропи можуть усувати надмірну функцію глутаматергічних синапсів і при цьому викликати такі ефекти: антиамнезуючий (рис. 2, а) на організменому рівні; на системному — збільшення транскалозальних потенціалів [13]; на клітинному — збільшення амплітуди пЗПСР (рис. 2, б), — зростають зі збільшенням дози (концентрації *in vitro*) до певної межі, перевищення якої супроводжується зниженням, а в подальшому і відсутністю ефекту. Повернення до вихідного рівня після попереднього підсилення функції Glu-ергічних синапсів свідчить про депотенціацію глутаматергічної передачі.

Феномен депотенціації може бути відтворений на зрізах гіпокампа (мишей) при реєстрації популяційних ЗПСР (пЗПСР), які відводяться від пірамідних нейронів радіального шару поля СА1 при ритмічній стимуляції колатералей Шаффера (КШ) [14]. На рис. 3 видно, що після високочастотної короткотривалої (60/с; 0,5 с) стимуляції КШ амплітуда пЗПСР зростає більше, ніж

удвічі (рис. 3, *a2*), і через 15–20 хв виходить на стаціонарний рівень, демонструючи довготривалу потенціацію (ЛТР) глутаматергічної передачі (рис. 3, *в*). Подальша низькочастотна тривала стимуляція (1/с, 15 хв) колатералей Шаффера різко знижує амплітуду пЗПСП (рис. 3, *a3*), але невдовзі амплітуда пЗПСП виходить на вихідний рівень, який перевищує високочастотній стимуляції [15]. В нашій лабораторії виявлено (рис. 4), що депотенціація, тобто нормалізація надмірної функції глутаматергічних синапсів, суттєво підсилюється під впливом ноотропів різної будови [16].

Як правило, ноотропи застосовують при залишкових явищах перенесеного інсульту. Досвід застосування пірацетаму у хворих (927 пацієнтів) у гострому періоді ішемічного інсульту, накопичений у багатоцентрових плацебо (контрольованих дослідженнях), свідчить, що внутрішньовенне його введення дозою 8–10 г/добу не пізніше 7 год від початку інсульту суттєво покращує неврологічний статус пацієнтів. При цьому не вдалося виявити вірогідний

вплив пірацетаму на смертність хворих у перші 3 міс від початку інсульту [17].

Гліцин (Gly), що давно відомий як гальмуючий медіатор гліцинергічних нейронів мозку, за сукупністю властивостей може бути віднесений до ноотропів — церебропротекторів регулюючого типу [18]. Він є лігандом NMDA-Rs, який взаємодіє з Gly-зв'язуючим сайтом цих рецепторів поза центром зв'язування глутамату. Алостерично підвищуючи спорідненість NMDA-Rs до глутамату, гліцин є обов'язковим учасником (ко-медіатором) процесу активації NMDA-Rs. Як і інші ноотропи, гліцин полегшує індукцію ЛТР [19] та підвищує ефективність глутаматергічних синапсів. Відповідно гліцин покращує навчання тварин простим формам поведінки, підвищує точність виконання завдань, яким навчають, знаходить антиамнезуючу дію в моделях скопліаційної та електросудомної амнезії.

Залежність антиамнезуючого ефекту від дози гліцину описується дзвоноподібною кривою (див. рис. 2, *б*), що свідчить про можливість depo-

тенціації гліцином надмірної активності глутаматергічних синапсів. Дійсно, гліцин зменшує амплітуду ЗПСП, підсилених попередньою високочастотною стимуляцією глутаматергічного входу [19]. За даними Ю. Кузнецова, відтворений (див. рис. 3) низькочастотною стимуляцією колатералей Шаффера феномен депотенціації підсилюється після дії однакових концентрацій гліцину і пірацетаму (1 мМ) на 26 та 27 %.

У групі пацієнтів (200 осіб) з гострим ішемічним інсультом, які отримували гліцин сублінгвально дозою 1 г/добу не пізніше 6 год від початку інсульту впродовж 5 діб, спостерігали вірогідне зниження летальності порівняно з групою, яка отримувала плацебо. При застосуванні дози 2 г/добу відмічено лише тенденцію до зниження 3-місячної летальності. При інсульті середньої тяжкості регредієнтний перебіг спостерігали у 91 % хворих (плацебо — 74 %), а в групі тяжких хворих регредієнтний перебіг відмічено в 69 % випадків, тимчасом як із призначенням плацебо — у 31,5 % хворих [20].

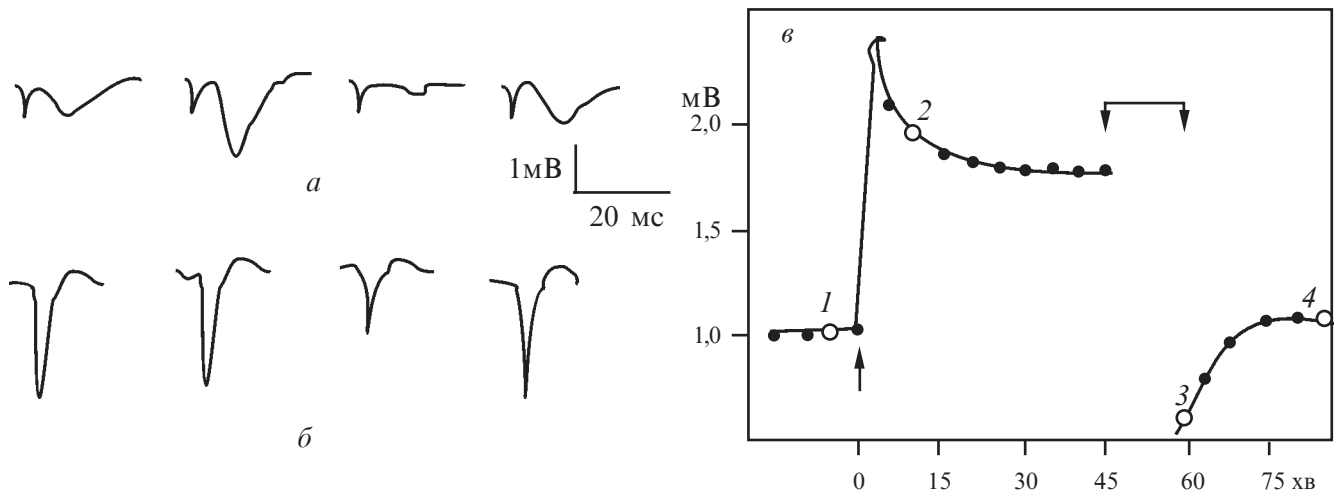


Рис. 3. Динаміка змін амплітуди пЗПСП пірамідних нейронів зони СА1 після високо- (60/с; 0,5 с) та низькочастотної (1/с; 15 хв) ритмічної стимуляції колатералей Шаффера (КШ): *a* — пЗПСП, які викликаються електричною стимуляцією КШ і відводяться в радіальному шарі в різні відтинки часу (1–4); *б* — популяційні антидромні потенціали дії пірамідних нейронів зони СА1, які викликаються електричною стиму-

ляцією альвеарних волоконць і відводяться в пірамідному шарі у ті ж проміжки часу, що й на *a*; *в* — динаміка змін амплітуди пЗПСП.

Однією стрілочкою позначено момент нанесення високої частотної, дужкою з двома стрілочками — період низькочастотної ритмічної стимуляції. По осі абсцис — час, хв; по осі ординат — амплітуда пЗПСП, мВ [16]

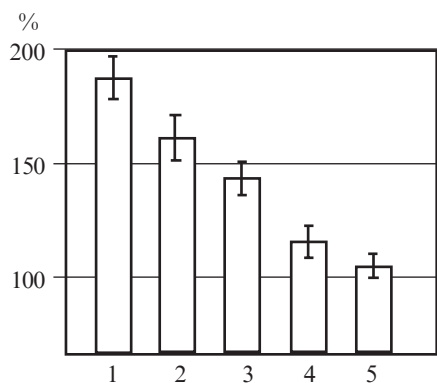


Рис. 4. Вплив ноотропних речовин на процес депотенціації:

1 — середня амплітуда пЗПСП на 40-й хвилині після високочастотної, 2 — на 25-й хвилині після закінчення низькочастотної стимуляції колатералей Шаффера; 3–5 — те ж, що й 2, але на фоні попередньої 10-хвилинної дії 1мМ пірацетаму (3), 10 мкМ етимізолу (4) і 5 мкМ карбацетаму (5). Вертикальні лінії на кожному стовпчику — довірчий інтервал ( $S_x \cdot t$ ) при  $P=0,05$ . По вертикалі — амплітуда пЗПСП, % (за 100 % прийнята амплітуда до високочастотної стимуляції колатералей Шаффера) [16]

Широкі можливості пошуку потенційних церебропротекторів регулюючого типу відкриваються серед лігандів поліамінзв'язуючих сайтів NMDA-Rs. Це обумовлено наявністю в NMDA-Rs принаймні тих, які включають NR1A/NR2B або NR1A/NR2A

субодиниці кількох сайтів зв'язування поліамінів.

Природні поліаміни — путресцин, спермідин, спермін — містяться у нервовій тканині. Взаємодіючи з різними поліамінзв'язуючими сайтами, вони можуть потенціювати NMDA-відповіді нейронів гліцинозалежним способом за рахунок підвищення афінитету Gly до зв'язуючих його місць (при субнасичених концентраціях Gly), але можуть підсилювати NMDA-відповіді Gly незалежним способом за умов повного насичення Gly-зв'язуючих сайтів. У першому випадку поліаміни підсилюють NMDA-відповіді нейронів, збільшуючи частоту відкриття каналів NMDA-Rs, у другому — уповільнюючи їх десенситизацію. Інгібіція поліамінами NMDA-відповідей спостерігається при більш високих концентраціях. Вона виникає внаслідок зниження афінитету глутамату до NMDA-Rs, але частіше є наслідком потенціалозалежної блокади їх відкритих каналів [21]. Спермін пригнічує також  $Ca^{2+}$ -провідні канали тієї ізоформи AMPA-Rs, яка не містить Glu-B субодиниці [22].

Як підсилювач глутаматергічної передачі, спермідин, що вводиться інтрагіпокампульно

(1–10 мкг), усуває викликане скополаміном (3,2 мкг білатерально) збільшення кількості помилок, яких припускаються щури у багатоходовому лабіринті [23]. При системному (внутрішньом'язовому) введенні дозами 1–3 мг/кг спермін, не впливаючи на набуття щурами навичок пасивного уникання, усуває амнезію, спричинену скополаміном або електрошоком [24]. З іншого боку, поліаміни, які вводились щоденно дозою 10 мг/кг, захищають нервові клітини переднього мозку від загибелі, яка настає внаслідок 5-хвилинної ішемії мозку у щанок [25]. Виконані у нашій лабораторії дослідження А. В. Журавського показали, що короткотривала (15 хв) фокальна ішемія, викликана компресією обмеженої ділянки (діаметр 4 мм) правої тім'яної кори, позбавляє щурів здатності набувати навичок пасивного уникання. Однак введення сперміну дозою 10 мг/кг негайно після компресії і через добу за 30 хв до навчання не тільки відновлює здатність до навчання, але й забезпечує збереження набутих навичок у попередні 4 доби (замість 2 діб у контролі). У тій же моделі компресійної ішемії гліцин відновлює лише здатність до навчання (табли-

Таблиця

Вплив сперміну і гліцину на викликані компресією мозку порушення умовної реакції пасивного уникання (УРПУ) у щурів

Умови дослідів, доза, мг/кг	К-кість щурів у групі	Латенція першого заходу в темний відсік, хв, $M \pm m$				
		до навчання	після навчання через			
			1 год	24 год	48 год	96 год
Компресія + розчинник	14	17,4±2,0 (13,1÷21,7)	19,7±4,6 (9,8÷29,6)	19,3±3,3 (12,2÷26,4)	17,0±2,9 (10,7÷23,3)	17,1±4,0 (8,4÷25,7)
Компресія + гліцин (50) (200)	8	18,0±2,8 (11,4÷24,6)	113±26,2#* (51,2÷175)	46,6±19,5 (0,5÷92,7)	39,2±14,1 (5,8÷72,5)	20,3±7,5 (2,6÷38,0)
	9	23,5±2,0 (18,9÷28,1)	45,1±17,7 (4,3÷85,9)	34,4±8,4 (15,3÷54,3)	55,4±21,3 (6,3÷104,5)	33,7±7,8 (15,7÷51,7)
Компресія + спермін (3) (10)	9	16,3±3,4 (8,5÷24,1)	48,0±16,0 (11,1÷84,9)	53,0±16,8 (14,2÷91,7)	12,1±2,4 (6,6÷17,6)	47,6±20,0 (1,6÷93,6)
	9	13,2±2,2 (8,1÷18,3)	91,0±22,1#* (40,0÷142,0)	48,5±9,6#* (26,4÷70,6)	61,5±12,9#* (31,8÷91,2)	85,7±25,8#* (26,2÷145)

Примітка: В дужках — довірчий інтервал при  $P = 0,05$ ; # — статистично значущі відмінності ( $P < 0,05$ ) параметрів УРПУ до і після навчання; \* — статистично значущі відмінності ( $P < 0,05$ ) параметрів УРПУ при введенні розчинника і досліджуваних речовин.

ця). У цій же моделі деякі адамантилвмісні аналоги путресцину діють подібно до сперміну (ІЕМ-1460); інші, наприклад ІЕМ-1755, — подібно до гліцину.

За даними J. W. Johnson et al. [26], адамантилвмісні бісонієві сполуки (ІЕМ-1460, -1755 та ін.) є швидкими блокаторами відкритої форми каналів NMDA-Rs. Після дисоціації від субстрату каналу їхня асоціація з ним відбувається настільки швидко, що канал не встигає закритися і сумарний заряд перенесених всередину нейрону катіонів, а, отже, і ефективність глутаматергічної передачі зростає [24]. Зі збільшенням концентрації (доза in vivo) цих речовин зростає ймовірність блокади каналів NMDA-Rs, що супроводжується зниженням ефективності глутаматергічних впливів і проявляється захистом клітин від глутаматкальцієвої ексайтотоксичності.

Оскільки блокада іфенпродилем поліамінзв'язуючих сайтів зменшується сперміном та іонами магнію подібним чином, є підстави припускати збіг або алостеричну взаємодію місць зв'язування поліамінів та  $Mg^{2+}$  [27]. Зменшення концентрації  $Mg^{2+}$  нижче за фізіологічний рівень полегшує, а збільшення, навпаки, утруднює функцію глутаматергічних синапсів. У експерименті та в клініці сульфат магнію виявляє церебропротективні властивості. Його внутрішньовенне введення в перші ж години після гострого ішемічного інсульту добре переноситься і приблизно на 10 % знижує частоту ранньої смерті [28].

Таким чином, церебропротектори, які нормалізують надмірну функцію глутаматергічних синапсів, не викликаючи їхнього паралічу, мають кращу перспективу клінічного застосування як засоби лікування гострого ішемічного інсульту, ніж ліганди іGlu-Rs з-поміж однозначно діючих

конкурентних блокаторів Glu-пізнавального центру, високоафінних блокаторів відкритих каналів цих рецепторів, інгібіторів гліцин- та поліамінзв'язуючих алостеричних сайтів. Це стосується і речовин, які не є лігандами Glu-Rs, але регулюють функції глутаматергічних синапсів. Відомо, що не тільки надмірна, але й недостатня функція глутаматергічних синапсів може призвести до нейротоксичного ефекту. В такому разі він обумовлений недостатньою стимуляцією ГАМК-ергічних нейронів кортиколімбічної зони, які збуджуються глутаматом через посередництво NMDA-Rs. При недостатній Glu-ергічній стимуляції цих гальмівних ГАМК-вмісних нейронів підсилюється вивільнення глутамату, що веде до нейродегенеративних ушкоджень [29]. На моделі ішемічних ушкоджень мозку, викликаних 5-хвилинною оклюзією сонних артерій у щанок, E. D. Hall et al. [30] порівнювали нейропротективний ефект двох підсилювачів ГАМК-ергічного гальмування — повного (діазепам) і часткового (PNU-101017) агоністів бензодіазепинзв'язуючих сайтів ГАМК<sub>A</sub>-Rs. При цьому виявилось, що на 5-й день після перев'язування артерій кількість життєздатних нейронів поля СА1 гіпокампа у контрольних тварин знижувалася на 85 %, а після введення діазепаму (10 мг/кг) і PNU-101017 (30 мг/кг) — відповідно на 75 і 40 %. Таким чином, парціальний модулятор ГАМК<sub>A</sub> рецепторів («агоніст-антагоніст 1,4-бензодіазепінів») більш ефективний, ніж повний.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Choi D. M. Cerebral hypoxia: some new approaches and unanswered questions // J. Neurosci. — 1990. — Vol. 10, N 8. — P. 2493-2504.
2. Koroshetz W. J., Moskowitz M. A. Emerging treatments for stroke in humans // Trends Pharmacol. Sci. — 1996. — Vol. 17, N 6. — P. 227-233.
3. Rothman S. M. Synaptic activity

mediates death of hypoxic neurons // Science. — 1983. — Vol. 220. — P. 536-537.

4. Hori N., Carpentier D. O. Transient ischaemia causes a reduction of  $Mg^{2+}$  blockade of NMDA receptor // Neurosci. Lett. — 1994. — Vol. 173, N 1-2. — P. 75-78.

5. MK-801, NMDA receptors and ischaemia-induced neurodegeneration / J. A. Kemp, A. C. Foster, R. Gill, G. N. Woodruff // Trends Pharmacol. Sci. — 1987. — Vol. 8, N 11. — P. 414-415.

6. Rogawski M. A. Therapeutic potential of excitatory amino acid antagonists: Channel blockers and 2,3-benzodiazepines // Trends Pharmacol. Sci. — 1993. — Vol. 14, N 9. — P. 325-331.

7. Fischer M. Neuroprotection of acute ischemic stroke: where are we? // Neuroscientist. — 1999. — Vol. 6, N 3. — P. 392-401.

8. Фишер М., Шебитц В. Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее // Журн. неврологии и психиатрии. — 2001. — Т. 101, № 1 (прилож.). — С. 21-33.

9. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. 1. Первичная нейропротекция // Там же. — 2002. — Т. 102, № 5 (прилож.). — С. 3-16.

10. Петров В. И., Пиотровский Л. Б., Григорьев И. А. Возбуждающие аминокислоты. — Волгоград: Изд. мед. акад., 1997. — 167 с.

11. Комиссаров И. В. Синаптические ионотропные рецепторы и познавательная деятельность. — Донецк: Изд. мед. ун-та, 2001. — 140 с.

12. Комиссаров И. В. Ноотропы: обоснование и результаты клинического применения // Междунар. мед. журнал. — 1998. — № 1. — С. 59-63.

13. Воронина Т. А., Крапивин С. В., Неробоква Л. Н. Специфичность действия пиретама, энцефабола и клерегина на транскаллозальный вызванный потенциал // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 1986. — № 3. — С. 320-322.

14. Исследования влияния ноотропных средств на глутаматергическую синаптическую передачу в срезах гиппокампа крыс / И. И. Абрамец, И. В. Комиссаров, Т. И. Король, И. М. Самойлович // Архив клин. и эксперим. медицины. — 1994. — Т. 3, № 1. — С. 13-18.

15. Комиссаров И. В. Роль модуляции глутаматных рецепторов в мнестических эффектах ноотропов и нейродегенеративных повреждениях мозга // Журн. АМН України. — 1996. — Т. 2, № 4. — С. 561-575.

16. Абрамец И. И., Самойлович И. М., Кузнецов Ю. В. Нейрохимические механизмы депотенциации синаптической передачи // Нейрофизиоло-

логия / Neurophysiology. — 1998. — Т. 30, № 2. — С. 113-120.

17. *Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Memders of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) / P. P. De Deyn, J. D. Reuck, W. Deberdt et al. // Stroke. — 1997. — Vol. 28. — P. 2347-2352.*

18. *Комиссаров И. В. Глицин как психофармакологическое средство // Междунар. мед. журн. — 2000. — № 2. — С. 78-81.*

19. *Oliver M. W., Kessler M., Larsen J. Glycine site associated with the NMDA receptor modulates long-term potentiation. // Synapse. — 1990. — Vol. 5. — P. 265-270.*

20. *Нейропротективное действие глицина в остром периоде ишемического инсульта / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, И. А. Комиссарова и др. // Журн. неврол. и психиатр. — 1999. — Т. 99, № 2. — С. 12-20.*

21. *Johnson T. X. Modulation of channel function by polyamines // Trends Pharmacol. Sci. — 1996. — Vol. 17, N 1. — P. 22-26.*

22. *Isa T., Iino M., Ozawa S. Sper-*

*mine blocks synaptic transmission mediated by Ca<sup>2+</sup> permeable AMPA receptors // Neuroreport. — 1996. — Vol. 7. — P. 689-692.*

23. *Kishi A., Ohno M., Watanabe S. Spermidine, a polyamine site agonist, attenuates working memory deficits caused by blockade of hippocampal muscarinic receptors and mGluRs in rats // Brain Res. — 1998. — Vol. 783. — P. 311-314.*

24. *Сравнительная оценка антиамнестических свойств быстрых блокаторов NMDA-рецепторов и полиаминов / В. Е. Гмиро, А. В. Журавский, И. В. Комиссаров, В. Н. Тихонов // Эксперим. и клин. фармакология. — 2002. — Т. 65, № 1. — С. 11-14.*

25. *Gilad G. M., Gilad V. H. Polyamines can protect against ischemia-induced nerve cell death in gerbil forebrain // Exp. Neurol. — 1991. — Vol. 111, N 3. — P. 349-355.*

26. *Cannel block of the NMDA receptor / J. W. Johnson, S. M. Antonov, T. A. Blandpied, Y. Li-Smerin // Excitatory Amino Acids and Synaptic Transmission. Second edition*

*(Eds. E. Wheal, A. M. Thomson). — London, Acad. Press Lim., 1995. — P. 99-113.*

27. *Kew J., Kemp J. A. An allosteric interaction between the NMDA receptor polyamine and ifenprodil sites in rat cultured cortical neurones // J. Physiol. — 1998. — Vol. 512, N 1. — P. 17-28.*

28. *Muir K. W., Lees K. R. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of intravenous magnesium in acute stroke // Stroke. — 1995. — Vol. 26. — P. 1183-1186.*

29. *Rothman S. M., Olney J. W. Excitatory and the NMDA receptor: still lethal after eight years // Trends Neurosci. — 1995. — Vol. 18, N 1. — P. 57-58.*

30. *Hall E. D., Fleck T. J., Oostveen J. A. Comparative neuroprotective properties of the benzodiazepine receptor full agonist diazepam and the partial agonist PNU-101017 in the gerbil ischemia model // Brain Res. — 1998. — Vol. 798, N 1-2. — P. 325-329.*

УДК 612.82: 616.8: 591.51: 615.217

I. V. Komissarov

#### ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРИ РЕГУЛЮЮЧОГО ТИПУ ПРИ ШЕМІЧНИХ УШКОДЖЕННЯХ МОЗКУ

У поданому огляді пірацетам та інші ноотропи, гліцин, поліаміни і деякі структурні аналоги путресцину розглядаються як регулюючі церебропротектори. Від конкурентних та неконкурентних блокаторів йонотропних глутаматних рецепторів, що теж є нейропротекторами, церебропротектори, які регулюють, відрізняються здатністю як посилювати, так і депоненціювати функції глутаматергічних синапсів дозозалежним засобом.

**Ключові слова:** церебропротектори, ноотропи, гліцин, поліаміни, глутаматні рецептори, ішемія мозку.

UDC 612.82: 616.8: 591.51: 615.217

I. V. Komissarov

#### THE REGULATING CEREBROPROTECTORS IN ISCHEMIC BRAIN INJURE

Piracetam and other nootropes, glycine, polyamines and some structure analoges of putrescine are considered in the present review as the regulating cerebroprotectors. They differ from competitive and non-competitive blockers of the ionotropic glutamate receptors, which are neuroprotectors also, by ability both enhance and depotentiate the function of glutamate synapses in a dose-dependent manner.

**Key words:** cerebroprotectors, nootropes, glycine, polyamines, glutamate receptors, cerebral ischemia.

УДК 572:1:61

Г. Н. Крыжановский, *акад. РАМН,*

Л. А. Носкин, *проф., д-р мед. наук,*

М. Ю. Карганов, Л. Е. Курнешова

## ЗДОРОВЬЕ: САНОГЕНЕЗ, ГОМЕОСТАЗ, НОРМА

*НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва*

Каждый человек знает, что такое болезнь, он ее ощущает вследствие расстройств функций и нарушения нормальной деятельности в своей среде. Но никто не ощущает здоровья. Это связано с неощутимой постоянной активностью адаптивных, саногенетических

механизмов, а также с тем, что сигналы о состоянии здоровья и деятельности саногенетических механизмов не доходят до сознания, они автоматически обеспечивают состояние здоровья.

**Здоровье.** Несмотря на всю важность проблемы, долгое вре-

мя не удавалось найти точное определение здоровья. Одни формулировки касались лишь биологических механизмов, другие, напротив, подчеркивали социальную сторону проблемы.

Многолетние исследования в области общей патологии и

патофизиологии позволили нам прийти к следующей формулировке: здоровье — это состояние организма, обеспечивающее оптимальное выполнение его функций в необходимой мере для продуктивных отношений со средой. Это определение отражает биологическую сущность здоровья в неразрывной связи организма со средой, и эта связь может быть как биологической, так и социальной. Поэтому оно распространяется и на человека, и на животных. К тому же оно не нивелирует формулировку ВОЗ.

*Выздоровление.* Выздоровление не является пассивным результатом ликвидации патологического процесса. Оно представляет собой активный процесс самой ликвидации патологии. Этот процесс имеет свои закономерности и стадии развития и осуществляется присущими ему механизмами.

Полноценное выздоровление означает ликвидацию не только патогенетически активных, но и скрытых, благодаря компенсаторным механизмам, структурно-функциональных изменений, которые могут сохраняться в виде актуальных следов от бывшего патологического процесса.

Скрытые изменения могут быть оживлены не только вследствие их прямой активации, но и в результате нарушения контролирующих механизмов, поэтому наличие таких изменений чревато рецидивом патологического процесса. Если при выздоровлении ликвидируется только симптоматика благодаря перекрытию структурно-функциональных изменений компенсаторными механизмами, то такое выздоровление представляет собой лишь клиническое выздоровление. Оно неустойчиво и именно при нем велика вероятность рецидива. В этих случаях требуется реабилитация, чтобы достигнутое состояние здоровья отве-

чало приведенному определению.

*Саногенез.* Было время, когда понятие «саногенез» отвергалось на том основании, что нельзя отрывать выздоровление от процессов заболевания, поскольку они взаимосвязаны. Действительно, патогенез и саногенез представляют единство в виде болезни. Однако единство не означает тождество. Механизмы заболевания и выздоровления не только разные, но и качественно противоположные, они реализуются антагонистическими процессами. Патологические системы и саногенетические антисистемы структурно и функционально связаны, более того, саногенетические антисистемы активируются либо индуцируются патологическими системами.

Саногенез осуществляется на всех уровнях сложного организма, начиная с клетки и кончая высшими системными отношениями. В своей совокупности и во взаимодействии все механизмы саногенеза составляют общую саногенетическую систему организма, результатом деятельности которой является здоровье.

Саногенез имеет свои стадии развития и на каждой стадии он реализуется механизмами, соответствующими данной стадии. Так же, как и в патогенезе, в саногенезе существуют типовые процессы, однозначные при ликвидации разных форм патологии. К ним относятся прежде всего процессы на молекулярном уровне, которые во многом стандартны и не имеют нозологической характеристики, а также на клеточном и системных уровнях. В разной степени, форме и в разных комбинациях типовые саногенетические процессы входят в саногенетическую систему при каждом патологическом процессе.

*Гомеостаз.* Гомеостаз — постоянство внутренней среды — важнейшее условие жиз-

недеятельности организма. Идея о гомеостазе была высказана еще Клодом Бернаром в виде положения, что постоянство внутренней среды организма является необходимым условием его независимой жизни. Кеннон развил это положение и создал учение о гомеостазе.

Гомеостаз осуществляется всеми механизмами регуляции, начиная с молекулярных и внутриклеточных процессов и кончая высшими системными отношениями. Чем сложнее и чем выше биологическая организация, тем более она нуждается в гомеостазе и тем более сложные механизмы его осуществления; у высших животных и особенно у человека гомеостаз обеспечивает необходимую для высшей нервной деятельности и целенаправленного поведения независимость организма от внешней среды. Однако организм не может жить без среды, и гомеостаз испытывает ее влияние. Поэтому показатели гомеостаза не являются абсолютно стабильными величинами, они изменяются в необходимой мере при различных воздействиях на организм. Эти изменения обеспечивают оптимальное реагирование организма на действие среды.

Кроме того, каждая структура, каждый орган и каждая система имеют оптимум своей деятельности в своей среде, причем эта среда неоднородна: она состоит из многих компонентов с определенными и меняющимися параметрами. Поэтому целесообразно говорить не о жестко стабильном, а о динамическом, или функциональном гомеостазе. Мера его колебаний определяется и регулируется в соответствии с возможностями и потребностями организма. Функциональный гомеостаз — классический и весьма очевидный пример универсального биологического значения регуляции. Нарушение гомеостаза — это

результат и выражение дисрегуляторной патологии и условие ее дальнейшего развития.

Наряду с гуморальным гомеостазом существует и структурный гомеостаз органов и тканей. Он заключается в том, что в тканях происходит постоянная смена клеток и внутриклеточных структур: на смену изношенным внутриклеточным структурам и клеткам приходят новые структуры и клетки. Благодаря этому сохраняется не только структурный гомеостаз, но и способность тканей и органов полноценно осуществлять свою функцию. Запрограммированная смерть дефективных клеток в эмбриогенезе и в онтогенезе — апоптоз — является одним из механизмов структурного гомеостаза тканей. В нервной системе взрослого организма, где нейроны митотически не делятся (что обеспечивает сохранение памяти и необходимые функции нервной системы), происходит постоянная регенерация внутринейронных и экстранейронных структур (например, шипиков на дендритах кортикальных нейронов у высших животных, и особенно у человека) в соответствии с действием или прекращением действия различных раздражителей. Нервная система активно освобождается от дефектных нейронов на всех стадиях своего развития в раннем онтогенезе, а также во взрослом организме путем структурно-функциональных пластических перестроек, в которых участвует апоптоз. Таким образом, и в нервной системе осуществляется структурный гомеостаз, который

также динамичен и функционален.

**Норма.** Норма — в биологическом ракурсе — это то же здоровье, в диагностическом плане — это количественное выражение параметров здоровья. Из всего изложенного очевидно, что единой нормы у всех быть не может, как нет и одинакового состояния здоровья. Подлинная норма может быть только индивидуальной, она определяется генотипическими и фенотипическими особенностями организма и зависит от реакции организма на действующие в данный момент факторы среды. На практике используется некая усредненная величина тех или иных параметров нормы, которая является условной точкой оценки отклонений от принятых параметров. Однако то, что является нормой для одного индивидуума, может быть выражением патологии у другого. Все более очевидной становится необходимость создания индивидуальных саногенетических карт для определения как состояния здоровья, так и разных форм патологии. Это соответствует давно известному тезису, что нужно лечить не болезнь, а больного (здесь нужно сделать поправку — нужно лечить болезнь как нозологическую форму, но с необходимым учетом биологических и психологических особенностей больного).

Задача определения состояния здоровья усложняется в связи с необходимостью обследовать состояние систем организма. Все интегративные системы организма (нервная, эндокринная, иммунная и система соединительной ткани) находятся в тесном взаимодей-

ствии и составляют единство. Из этого следует, что патология одной системы может возникнуть не вследствие прямого повреждающего действия на нее патогенного агента, а в результате патологических изменений в другой связанной с ней системе.

Вместе с тем, каждая система изменяется по-своему, в силу особенностей своей деятельности и резистентности. Из изложенного следует, что нельзя определять состояние организма по данным обследования одной системы: необходим полисистемный саногенетический мониторинг для интегративной оценки состояния организма.

Для осуществления полисистемного мониторинга, особенно когда задача состоит в обследовании здоровья большого контингента лиц, живущих или работающих в неблагоприятных условиях, нужна надежная экспресс-диагностика, обеспечивающая также достаточную пропускную способность. Наш опыт обследования различных контингентов и большого количества школьников путем полисистемного саногенетического мониторинга с помощью специально созданных приборов говорит о реальной возможности решения этой задачи. Вначале можно ограничиться альтернативным определением: здоров или не здоров обследуемый, с помощью неинвазивного метода лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) жидких сред (крови, мочи, ротоглоточных смывов), в случае нездоровья проводить дальнейшие соответствующие амбулаторные или клинические обследования.

УДК 572:1:61

Г. Н. Крыжановский, Л. А. Носкин, М. Ю. Карганов, Л. Е. Курнешова

**ЗДОРОВЬЕ: САНОГЕНЕЗ, ГОМЕОСТАЗ, НОРМА**

В статье приведены данные по выработке критериев, характеризующих состояние здоровья, в том числе состояние саногенеза, гомеостаза и понятие нормы.

**Ключевые слова:** здоровье, саногенез, гомеостаз, норма.

UDC 572:1:61

G. N. Krizhanovsky, L. A. Noskin, M. U. Karganov, L. E. Kurneshova

**HEALTH: SANOGENESIS, HOMEOSTASIS, NORMAL DEFINITION**

Data to elaboration of criteria that characterize the health state and also sanogenesis, homeostasis and normal definition.

**Key words:** health, sanogenesis, homeostasis, normal definition.



## ПРО ДЕЯКІ ЗАГАЛЬНІ РИСИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ СИСТЕМІ

*Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України*

Одним із найважливіших досягнень останніх років у галузі теоретичної медицини є розкриття закономірностей розвитку патологічних процесів, які зумовлені певною послідовністю включення ендогенних механізмів на основі генетичної програми. Яскравим прикладом цього є розвиток апоптозу — програмованої загибелі клітин. Останніми роками з'явилися дані про можливість розвитку за певною програмою також інших видів загибелі клітин, наприклад, при некрозі (Proskurjakov S. V. et al, 2003). У цьому повідомленні розвиваються два основні положення.

По-перше, обґрунтовується роль ендогенних біорегуляторів у розвитку патологічних процесів у серцево-судинній системі.

По-друге, висувається гіпотеза про те, що активація ендогенних (патогенних і компенсаторних) механізмів при патології серцево-судинної системи відбувається не хаотично, а за певною, імовірно генетично обумовленою, програмою, знання якої, в свою чергу, визначає можливості та ефективність терапевтичних заходів.

Представлені дані про зміни процесів деградації фосфоліпідів мембран та утворення метаболітів арахідонової кислоти (лейкотрієнів і простаноїдів), зміни в системі оксиду азоту, а також вільнорадикальних процесах при гострій ішемії та реперфузії міокарда, імунному (цитотоксичному та анафілактичному) ураженні серця в гострих експеримен-

тах на собаках та аліментарному атеросклерозі в хронічних експериментах на кроликах. Показано, що при гострій ішемії та реперфузії міокарда, обмеженому імунному ушкодженні серця чи при атеросклерозі відбувається активація процесів деградації фосфоліпідів клітинних мембран з накопиченням у вогнищі ураження серця і коронарній крові поліненасичених жирних кислот (PUFA). Так, в ішемізованому міокарді кількість PUFA перевищує їх кількість в інтактній зоні міокарда втричі ( $\approx 3,4 \pm \text{nmol/mg}$  білка проти  $1,2 \pm \text{nmol/mg}$  білка). При цьому встановлено, що подальший процес — активація метаболізму арахідонової кислоти як при гострій ішемії та реперфузії міокарда, так і при імунному ураженні серця відбувається переважно ліпоксигеназним шляхом (кількість лейкотрієнів у коронарній крові LTC<sub>4</sub> – LTE<sub>4</sub> багаторазово зростала. Зокрема при ішемії та реперфузії з  $(0,63 \pm 0,14)$  у контролі до  $(2,38 \pm 0,55)$  нг/мл ( $P < 0,05$ ), тимчасом як активність метаболізму арахідонової кислоти циклооксигеназним шляхом суттєво не змінювалась або навіть зменшувалась). Аналогічні зрушення були наявні при аліментарному атерогенезі, коли спостерігалось зростання у крові у 5 разів LTC<sub>4</sub> – LTE<sub>4</sub> порівняно з контролем з  $0,28 \pm 0,004$  до  $1,23 \pm 0,1$  нг/мл, ( $P < 0,05$ ), тимчасом як рівень простацикліну помітно зменшувався. Роль активації ліпоксигеназним шляхом як фактора патогенезу особливо чітко виявлялася

при імуногенних ураженнях міокарда, коли специфічне гальмування ліпоксигеназного шляху з допомогою суїцидного блокатора ліпоксигеназ лінолеїл гідроксамової кислоти (3–5 мг/кг) попереджувало коронарноконстрикцію і морфологічні ураження міокарда лівого шлуночка (порушення структури мембран, контрактири, ушкодження мітохондрій і т. ін.). Тимчасом блокада циклооксигенази з допомогою індометацину (5–10 мг/кг) різко підсилювала функціональні та структурні порушення у серці.

Аналогічним чином гальмування ліпоксигеназ при атерогенезі суттєво зменшувало площу ліпідних бляшок ( $15,4 \pm 1,1$  %) від площі аорти у контролі та ( $6,1 \pm 0,4$  %) після блокади ЛО ( $P < 0,001$ ).

Протилежно спрямовані зміни активності ферментів спостерігалися і в системі продукції NO. Загальна активність NOS і кількість NO в зоні ішемії та реперфузії міокарда в ранні терміни — 3–5 год зменшувалися, тимчасом як активність альтернативного шляху метаболізму L-аргініну — аргінази і кількість сечовини зростала відповідно у 5,9 та 7,6 разу порівняно з контролем. Слід зазначити, що існує певна закономірність у реакціях конститутивних та індуктибельної ізоформ на ішемію-реперфузію міокарда. Якщо активність eNOS в зоні ішемії зменшується, то активність iNOS значно зростає у ранні терміни ішемії міокарда.

За останні роки отримано дані про можливість подібних змін активності в системі ок-

сиду азоту при різних видах артеріальної гіпертензії (S. Rodrigues et al., 2000, В. Ф. Сагач і співавт., 2000), а також при реперфузійних ураженнях печінки (Langer et al., 1995).

Відомо, що активація ліпоксигеназного шляху супроводжується утворенням вільних радикалів, причому вірогідно в більшій мірі, ніж при активації циклоксигеназного шляху. В наших дослідженнях при обмеженій патології серця, особливо при ішемії-реперфузії міокарда спостерігалось різке підсилення прооксидантних процесів (кількість дієнових кон'югат, показники хемілюмінесценції та рівень мієлопероксидази зростали).

Таким чином, у ранній стадії ураження серцево-судинної системи різного генезу можна простежити певний тип реакції організму, який полягає: 1) в активації процесів деградації фосфоліпідів і переважно активації ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти; 2) у гальмуванні активності конститутивної NOS та зростанні активності індукцибельної NOS та аргінази; 3) в активації прооксидантних процесів.

Використовуючи скринінг, нам вдалося розробити препа-

рат, якому властива нейтралізуюча дія на ці патогенні механізми. Це перша в світі водорозчинна форма інгібітора ліпоксигенази і антиоксиданта біофлавоноїду кверцетину — корвітин, придатна для клінічного застосування. Цьому препарату властива здатність активізувати утворення оксиду азоту. Проведені нами експериментальні та клінічні дослідження корвітину показали, що його внутрішньовенне введення: а) пригнічує активність ліпоксигенази; б) різко зменшує прооксидантні процеси в організмі; в) підсилює активність NOS та утворення NO і гальмує активність аргінази. Близький за характером протекторний ефект має фосфокреатин (неотон).

Застосування корвітину при гострому інфаркті міокарда в експерименті та клініці сприяло зменшенню площі некрозу, порідшанню порушень ритму, попередженню післяінфарктної недостатності в діяльності серця.

### Висновок

Концепція про суттєву роль ендогенних біорегуляторів у розвитку патологічних процесів у серцево-судинній системі та уявлення про послі-

довність їх включення, мабуть, за певною визначеною програмою, дозволяє виділити як загальні, так і, переважно, специфічні риси патогенезу порушень діяльності серця і розробити нові методи корекції, спрямовані не лише на першопричину їх виникнення, але й, в першу чергу, на нейтралізацію активності вторинних ендогенних механізмів розвитку патологічних процесів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Порушення* ендотелій-залежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії / В. Ф. Сагач, О. В. Базилук, А. В. Коцюруба, О. М. Буханевич // *Фізіол. журн.* — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 3-13.
2. *Arginase release following liver reperfusion. Evidence of hemodynamic action of arginase infusion* / F. Langer, E. Roth, R. Steininger et al. // *Transplantation.* — 1995. — Vol. 59, N 11. — P. 1542-1549.
3. *Proskuryakov S., Konoplyannikov A, Gabai V. Necrosis: a specific form of programmed cell death?* // *Exp. Cell Res.* — 2003. — Vol. 283, N 1. — P. 1-16.
4. *Rodrigues S., Richert L., Berthelot A. Increased arginase activity in aorta of mineralocorticoid-salt rats* // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2000. — Vol. 22, N 1. — P. 75-85.

УДК 616.1-091/-092

ПРО ДЕЯКІ ЗАГАЛЬНІ РИСИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ СИСТЕМІ  
О. О. Мойбенко

Обговорюються результати експериментальних і клінічних досліджень препарату корвітину. Констатовано, що дана сполука справляє протекторний ефект при гострому інфаркті міокарда, який проявляється пригніченням процесів перекисного окислення ліпідів, зниженням темпів некротичних процесів у міокарді та нормалізацією серцевого ритму.

**Ключові слова:** корвітин, гострий інфаркт міокарда, перекисне окислення ліпідів.

UDC 616.1-091/-092

ABOUT SOME GENERAL TRAITS OF THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL PROCESSES IN CARDIAC-VASCULAR SYSTEM  
O. O. Moibenko

It is discussed the results of experimental and clinical investigations of preparation Corvitin. It is established that the given compound renders the protective effect by acute myocardial infarction, which manifests itself in the inhibition of the processes of lipid peroxide oxidation, decreasing of the rate of necrotic processes in myocardium and normalization of cardiac rhythm.

**Key words:** corvitin, acute myocardial infarction, lipid peroxide oxidation.

УДК 617.758.1-06:617.758.1-031.84-053.4/5

І. М. Бойчук, канд. мед. наук

## ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ПОЛІПШЕННЯ ЗОРУ І ЗМЕНШЕННЯ ДЕВІАЦІЇ У ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ІЗ ДИСБІНОКУЛЯРНОЮ АМБЛІОПІЄЮ

Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова АМН України

Амбліопія є наслідком порушення нормального розвитку зорових шляхів і часто пов'язана з косоокістю та аметропією [7]. Близько 3–4 % дітей у Західній Європі та 2–6 % у інших країнах світу страждають на це захворювання [1]. Сучасні діагностика і лікування амбліопії є важливими для відновлення гостроти зору амбліопічного ока, стабілізації положення очей і нормалізації бінокулярного зору. Лікування дітей, хворих на амбліопію з косоокістю, становить одну з найбільш складних проблем.

Клініцистам відомі деякі фактори поліпшення гостроти зору, отримані після проведеного лікування. З-поміж них слід відзначити вихідну гостроту зору (що вона вища, то кращий результат лікування) і монокулярну фіксацію амбліопічного ока (ступінь ексцентричності відносно фовеа), а також вік пацієнта, в якому було розпочато лікування (що раніше, то краще) [1; 7]. Разом з тим, лікування амбліопії тривале, потребує великих матеріальних витрат і часу, а також певного терпіння з боку батьків і дітей. Питання про доцільність проведення лікування і можливість отримати оптимальний результат цікавить як пацієнта, так і лікаря.

Зважаючи на вищезазначене, метою цього дослідження було визначення зв'язку між основними вихідними функціями монокулярного і бінокуляр-

ного зору, які впливають на поліпшення гостроти зору, і зменшенням девіації після застосованого комплексу плеоптоортоптичних процедур.

### Матеріали та методи дослідження

Під наглядом перебувало 98 дітей віком 4–8 років з однобічною амбліопією і косоокістю (дисбінокулярна амбліопія). В усіх обстежуваних були наявні прозорі середовища і нормальне очне дно. Було проведено дослідження монокулярних зорових функцій амбліопічного і домінуючого (парного) ока та бінокулярних функцій до початку лікування, а також ступенів збільшення гостроти зору ( $\Delta_{vis}$ ) і зменшення девіації ( $\Delta_{dev}$ ) після проведеної терапії залежно від вихідних зорових функцій. Структуру досліджуваних зорових функцій подано в табл. 1.

Дітям, яких лікували в клінічній лабораторії розладів бінокулярного зору Інституту ім. В. П. Філатова, було проведено по 2–3 курси плеопто-

ортоптичної терапії, яка тривала протягом року і включала засвітлення за Кюперсом, апаратне лікування і диференційовану стимуляцію очних м'язів. Дані, отримані до лікування і після, підлягали статистичній обробці з допомогою програми "STATISTICA 5,0".

Для визначення впливу вихідних величин моно- і бінокулярних функцій на збільшення гостроти зору і зменшення кута девіації застосовувався метод нелінійного оцінювання — логістична регресія, метод Квазі — Ньютона [3]. Для оцінювання факторів ризику (одержання низьких результатів після проведеного лікування) було використано статистичний показник (Odds Ratio, або OR) «відношення шансів» [6], яким упродовж останніх років користуються як у зарубіжних медичних повідомленнях, так і у вітчизняній літературі [4].

«Відношення шансів» розглядається як відношення кількості хворих, які мають фактор ризику, до кількості паціє-

Таблиця 1

Структура досліджуваних зорових показників

Монокулярні функції	Бінокулярні функції
Гострота зору	Периферичний стереозір за тестом Ланга (поріг у кут. с)
Рефракція амбліопічного і фіксуємого ока	Центральне і периферичне поля зору за модифікованим тестом Баголіні (у трьох позиціях погляду)
Характер монокулярної фіксації амбліопічного ока	Наявність злиття на синоптофорі, град Амплітуда фузії на синоптофорі, град Наявність конвергенції

ентів у досліджуваній або контрольній групі, які його не мають. Цей показник набуває значень від 0 до нескінченності й дорівнює 1 тільки у разі відсутності залежності. Що більше значення OR, то більший відносний ризик отримання низьких результатів у лікуванні, пов'язаному з наявністю цього фактора. Застосування апарата множинної логістичної регресії дозволяє

оцінити вплив багатьох факторів на залежну змінну, яка набуває двох значень: 1) 0 — у нашому випадку це  $\Delta vis$  0,3 і більше й 1 —  $\Delta vis$  менш як 0,2; 2) 0 —  $\Delta dev$  на 3 і більше градусів і 1 — менш як 3 градуси. При цьому для оцінювання відносного ризику, пов'язаного з дією фактора, використовується експоненціальний коефіцієнт рівняння логістичної регресії [3; 5]:

$$\text{odds}(y_j \neq 0) = \exp(x_j b_j + b_0), \quad (1)$$

де odds — шанс, пов'язаний з імовірністю, визначається за формулою

$$P_{\text{випадку}} = \frac{\text{odds}}{\text{odds} + 1}, \quad (2)$$

де  $x_j$  — значення незалежних змінних (факторів),  $b_j, b_0$  — коефіцієнти, які потрібно визначити [5].

### Результати дослідження та їх обговорення

Спочатку було проаналізовано зв'язок, який існує між отриманими результатами  $\Delta vis$  і  $\Delta dev$  та кожним із вихідних досліджуваних показників. Для цього в групах дітей, з-поміж яких у 37 були високі результати гостроти зору (0), а у 61 — низькі (1), вивчали потенційні фактори ризику. Однойменні фактори визначали і за показниками зменшення девіації після проведеного лікування — (0) у 67 та (1) — у 33 дітей (див. табл. 1).

Досліджувані фактори було зведено до бінарних змінних (1 — фактор ризику наявний, 0 — фактор ризику відсутній) у такий спосіб:

1) гострота зору ( $B_1$ ) амбліопічного ока до початку лікування — 0,2 і  $> 0$ ; 0,2 і  $< -1$ ;

2) конвергенція ( $B_2$ ) у нормі — 0, її відсутність або порушення — 1;

3) злиття на синоптофорі ( $B_3$ )  $\epsilon$  і  $< 5^\circ$  — 0; відсутнє і  $> 5^\circ$  — 1;

4) амплітуда фузії на синоптофорі ( $B_4$ )  $\epsilon$  і  $> 6^\circ$  — 0; відсутня і  $< 6^\circ$  — 1;

5) тест Ланга ( $B_5$ ) позитивний — 0, негативний — 1;

6) модифікований тест Баголіні ( $B_6$ ) [2] не порушений або порушений в одній з позицій погляду — 0, порушений у 2–3 позиціях погляду — 1;

7) монокулярна фіксація ( $B_7$ ) центральна — 0, ексцентрична — 1;

8) рефракція амбліопічного ока ( $B_8$ ) — 2,0 дптр і  $< -1$ ;  $> 2,0$  дптр — 1;

Таблиця 2

Оцінка значення відносного ризику низьких результатів залежно від зміни гостроти зору ( $\Delta vis$ ) після лікування за результатами однофакторного впливу

Фактор ризику	Відносний ризик (OR)	$\chi^2$	Рівень значення для OR
$B_1$	3,5	2,8	0,05
$B_2$	1,46	0,3	0,5
$B_3$	1,6	0,48	0,48
$B_4$	1,45	0,21	0,64
$B_5$	2,9	4,6	0,03*
$B_6$	0,28	1,17	0,6
$B_7$	—	0,47	0,49
$B_8$	2,8	4,3	0,03*
$B_9$	4,5	2,9	0,08
$B_{10}$	3,5	2,8	0,09

Примітка. У табл. 2–5 \* —  $P < 0,05$ .

Таблиця 3

Коефіцієнти рівняння множинної логістичної регресії, значення експоненціального коефіцієнта (OR) і їх статистична оцінка для ( $\Delta vis$ )

Фактор ризику	Коефіцієнт b	Exp(b) Відношення шансів (OR)	Рівень значення (P)
$X_1$   $B_5$	0,95	7,2	0,02*
$X_2$   $B_8$	-1,46	6,2	0,04*
Const $b_0$	-0,29		

Таблиця 4

Оцінка значення відносного ризику отримання низьких результатів залежно від зменшення девіації ( $\Delta dev$ ) за результатами однофакторного впливу

Фактор ризику	Відносний ризик (OR)	$\chi^2$	Рівень значення для OR
$B_1$	2,7	0,14	0,14
$B_2$	1,98	0,94	0,32
$B_3$	1,98	0,94	0,32
$B_4$	3,23	1,87	0,7
$B_5$	—	0,2	0,64
$B_6$	1,73	0,6	0,41
$B_7$	0,56	0,12	0,7
$B_8$	—	0,02	0,86
$B_9$	1,7	0,61	0,43
$B_{10}$	5,33	4,8	0,02*

Коефіцієнти рівняння множинної логістичної регресії, значення експоненціального коефіцієнта OR і їх статистична оцінка для ( $\Delta dev$ )

Фактор ризику		Коефіцієнт b	Exp(b) Відношення шансів, OR	Рівень значення, P
X <sub>1</sub>	B <sub>4</sub>	1,17	3,7	0,01*
X <sub>2</sub>	B <sub>6</sub>	-1,98	2,8	0,02*
X <sub>3</sub>	B <sub>10</sub>	-3,16	6,25	0,002*
Const b <sub>0</sub>		2,07		

9) рефракція домінуючого ока (B<sub>9</sub>) — 2,0 дптр і < — 0; > 2,0 дптр — 1;

10) вихідна девіація за Гіршбергом амбліопічного ока (B<sub>10</sub>) 6° і < — 0; 6° і > — 1.

Оцінку відносного ризику отримання низьких результатів у кожному з вищеперелічених факторів подано в табл. 2.

З наведених даних можна зробити висновок, що тільки два фактори можуть розглядатися як фактори ризику отримання низьких результатів у разі їх незалежного впливу на збільшення гостроти зору після проведеного лікування: 1) фактор B<sub>5</sub> — негативний результат за тестом Ланга, що збільшує шанс зростання гостроти зору тільки на 0,2 дптр або менше в 4,7 разу; 2) фактор B<sub>8</sub> — рефракція амбліопічного ока з абсолютною величиною понад 2,0 дптр, що збільшує шанс імовірності низької гостроти зору в 2,8 разу.

Для вивчення спільного впливу досліджуваних факторів на результат лікування до регресійного рівняння було включено показники, які, за даними однофакторної оцінки, мали OR > 1. Згідно з даними табл. 2, таку оцінку мали 8 змінних. У табл. 3 подано параметри рівняння множинної логістичної регресії та їх оцінка для факторів, які мають найбільш тісний зв'язок з малим збільшенням гостроти зору після проведеного лікування.

Відносний ризик є тим більшим, чим більше значення експоненціального коефіцієнта в рівнянні регресії ( $\text{Exp}(b) = \text{OR}$ ).

Потрібне рівняння з урахуванням отриманих коефіцієнтів у загальному вигляді буде таким:

$$\ln(\text{odds}) = -0,29 + 0,95 \cdot X_1 + (-1,46) \cdot X_2, \quad (3)$$

де  $\ln(\text{odds})$  відповідно до застосовуваних позначок у статистичних пакетах [3].

Отримана регресійна модель має статистично вірогідну оцінку:  $\chi^2 = 8,9$ ;  $P = 0,02$ . Підставляючи в рівняння (3) значення змінних і помножуючи їх на відповідні коефіцієнти (див. табл. 2), отримуємо  $\ln(\text{odds}$  випадку); потенціуючи значення, отримуємо значення «шансу», ймовірність визначаємо зі співвідношення, поданого у формулі (2).

Зокрема, за наявності таких факторів ризику, як  $X_1 = 1$ , (тобто стереозір за тестом Ланга є 0), а  $X_2 = 0$  (тобто рефракція амбліопічного ока не перевищує 2,0 дптр),

$$\begin{aligned} \ln(\text{odds}) &= \\ &= 0,66 \text{Exp}(0,66) = 1,93, \end{aligned}$$

$$P_{\text{випадку}} = 1,93/2,93 = 0,66.$$

Таким чином, фактор ризику — ймовірність отримати збільшення гостроти зору після проведеного лікування не більш як на 0,2 дптр — становить 0,66.

Аналогічний аналіз було проведено для визначення факторів ризику отримання низьких результатів за показниками зменшення девіації ( $\Delta dev$ ) після здійсненого лікування. Отримані дані подано в табл. 4.

З таблиці видно, що з десяти досліджуваних факторів тільки один може розглядатися як фактор ризику в разі їх незалежного впливу, а саме наявність величини кута девіації до початку лікування понад 6°. Проте «відношення шансів» понад 1,0 мають сім факторів: 1) гострота зору

амбліопічного ока до початку лікування (B<sub>1</sub>); 2) відсутність конвергенції (B<sub>2</sub>); 3) стан злиття (B<sub>3</sub>); 4) амплітуда фузії (B<sub>4</sub>); 5) бінокулярна взаємодія у бінокулярному полі зору (B<sub>6</sub>); 6) рефракція домінуючого ока (B<sub>9</sub>) і 7) кут девіації амбліопічного ока до початку лікування (B<sub>10</sub>).

Спільна дія досліджуваних ознак на результат лікування визначалась їх включенням у рівняння множинної логістичної регресії (табл. 5).

Отримана регресійна модель має статистично вірогідну оцінку:  $\chi^2 = 13,2$ ;  $P = 0,01$ . Як і в разі визначення ризику низького результату щодо гостроти зору після проведеного лікування за вихідними факторами, підставляючи в рівняння (3) значення змінних і множивши їх на відповідні коефіцієнти (див. табл. 5), отримуємо  $\log(\text{odds})$  випадку; потенціуючи значення, отримуємо значення «шансу», а ймовірність визначаємо зі співвідношення, поданого у формулі (2). Наприклад, за наявності таких факторів ризику ( $X_1 = 1$ ,  $X_2 = 1$ ,  $X_3 = 0$ )

$$\begin{aligned} \ln(\text{odds}) &= 2,07 + 1,17 \cdot 1 + \\ &+ (1,98) \cdot 1 = 1,26 \text{Exp}(1,26) = 3,52, \end{aligned}$$

$$P_{\text{випадку}} = 3,52/4,52 = 0,77$$

Тобто ймовірність отримати зменшення девіації менш ніж на 3° становить 0,77.

Отже, за наявності амплітуди фузії менш як 6° (B<sub>4</sub>), відсутності бінокулярної взаємодії у двох позиціях погляду

за модифікованим тестом Баголіні ( $B_6$ ), а також вихідній девіації менш ніж  $6^\circ$  ( $B_{10}$ ) існує висока ймовірність несприятливого результату лікування, такого як зменшення девіації на  $3^\circ$  і менше.

### Висновки

1. Оцінка зв'язку між вихідними монокулярними і бінокулярними зоровими функціями і результатом лікування методом нелінійного оцінювання із застосуванням «відношення шансів» дозволила визначити критерії ризику низьких результатів після проведеного лікування.

2. Встановлено, що факторами ризику несприятливого

прогнозу лікування для збільшення гостроти зору ( $\Delta_{vis}$ ) менш ніж на 0,2 є вихідний поріг стереозору за тестом Ланга «0» і рефракція амбліопічного ока понад 2,0 дптр, для зменшення кута косоокості ( $\Delta_{dev}$ ) після проведеного лікування менш як на  $3^\circ$  є вихідна девіація і амплітуда фузії на синоптофорі менш ніж  $6^\circ$  та відсутність бінокулярної взаємодії у полі бінокулярного зору.

3. Визначення основних прогностичних тестів щодо зорових функцій дозволить диференційовано й індивідуально підходити до лікування хворих на амбліопію і скоротити терміни їх обстеження.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Аветисов Э. С. Содружественное косоглазие. — М.: Медицина, 1977. — С. 3-21.

2. Бойчук И. М. Центральное и периферическое бинокулярное зрение у детей с анизометропической и дисбинокулярной амблиопией // Офтальмол. журн. — 2001. — № 5. — С. 34-37.

3. Боровиков В. П., Боровиков И. П. STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. — М., 1997. — С. 405-419.

4. Социальный статус и физическое развитие детей и подростков как факторы риска развития миопии / В. И. Сердюченко, Е. И. Драгомирецкая, Е. И. Ностопырева, И. И. Головки // Офтальмол. журн. — 2002. — № 2. — С. 4-7.

5. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика. — М., 1999. — С. 419-422.

6. Bland J. M. The odds ratio // BMJ. — 2000. — Vol. 320. — P. 1468.

7. von Noorden Gunter, Campos E. Binocular Vision and Ocular motility. Theory and Management of Strabismus. — Mosby, 2002. — P. 5-18.

УДК 617.758.1-06:617.758.1-031.84-053.4/.5

І. М. Бойчук

#### ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ПОЛІПШЕННЯ ЗОРУ І ЗМЕНШЕННЯ ДЕВІАЦІЇ У ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ІЗ ДИСБІНОКУЛЯРНОЮ АМБЛІОПІЄЮ

Для визначення зв'язку основних вихідних функцій монокулярного і бінокулярного зору, що впливають на результат лікування — поліпшення гостроти зору і зменшення девіації після застосованого комплексу плеоптооптичних процедур, було обстежено 98 дітей віком 4–8 років із дисбінокулярною амбліопією.

Метод логістичної регресії дозволив визначити фактори ризику несприятливого прогнозу лікування: для гостроти зору ( $\Delta_{vis}$ ) — це поріг стереоскопічного зору за тестом Ланга «0» і рефракція амбліопічного ока більше 2 дптр, для зменшення девіації ( $\Delta_{dev}$ ) — вихідний кут косоокості, амплітуда фузії на синоптофорі менш ніж  $6^\circ$  та відсутність бінокулярної взаємодії у полі бінокулярного зору за модифікованим тестом Баголіні. Отримані дані дозволять диференційовано й індивідуально підходити до лікування амбліопії та скоротити термін обстеження.

**Ключові слова:** дисбінокулярна амбліопія у дітей, фактори ризику, лікування.

UDC 617.758.1-06:617.758.1-031.84-053.4/.5

I. M. Boychuk

#### PROGNOSTIC CRITERION OF VISUAL ACUITY INCREASING AND DEVIATION DECREASING IN TREATMENT OF DISBINOCULAR AMBLYOPIA IN CHILDREN

To determine connections of the main initial monocular and binocular functions which have influence on the results of treatment — visual acuity increasing and deviation decreasing after applied treatment, 98 children aged 4–8 with disbinocular amblyopia were observed.

The method of multiple logistic regression allowed to define the factors having the greatest influence on the result of treatment: for gradient of vision ( $\Delta_{vis}$ ) — threshold of stereoacuity by test Lang «0» and refraction of amblyopic more than 2 dptr, for gradient of deviation ( $\Delta_{dev}$ ) — initial deviation and amplitude of fusion by sinoptophore less than  $6^\circ$  and absence of binocular interaction in binocular field by modified Bagolini test. Obtained results will help to conduct individual and different treatment in children with amblyopia and reduce term of observation.

**Key words:** disbinocular amblyopia in children, factors of the risk, treatment.

УДК 616.61-008.64

В. П. Пішак, чл.-кор. АПН України, д-р мед. наук, проф.

Ю. Є. Роговий, д-р мед. наук, Т. М. Бойчук, д-р мед. наук

## СТАН КЛУБОЧКОВО-КАНАЛЬЦЕВОГО ТА КАНАЛЬЦЕВО-КАНАЛЬЦЕВОГО БАЛАНСУ В РАННІЙ ПЕРІОД ПОЛІУРИЧНОЇ СТАДІЇ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

Буковинська державна медична академія

Добре відомо, що здійснення ниркою осмо-, волю-, кислото-, іонорегулювальних функцій щодо забезпечення гомеостазу організму істотно залежить від процесів клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу [1–3]. Розлади цих процесів досить глибоко вивчені у пізній період сулемової нефропатії за умов формування тубулоінтерстиційного синдрому — поєднаної патології ниркових канальців за типом дистрофії й атрофії та інтерстицію у вигляді набряку, інфільтрації стромі клітинними елементами, склерозу [4]. Слід зауважити, що в ранній період поліуричної стадії сулемової нефропатії, коли наявне ушкодження канальців та клубочків нирок за рахунок розвитку реперфузійного синдрому “no-reflow” [5], може виникати дисфункція процесів клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу. Водночас ця проблема донині залишається не достатньо вивченою.

Мета нашого дослідження — з’ясувати стан процесів клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу в ранній період поліуричної стадії сулемової нефропатії.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на 34 білих нелінійних щурах-

самцях масою 0,16–0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Сулемову нефропатію моделювали шляхом введення 0,1%-го розчину  $\text{HgCl}_2$  підшкірно дозою 5 мг/кг однократно з проведенням дослідження через 72 год, що відповідало початку розвитку ранньої поліуричної стадії гострої ниркової недостатності [6].

Функцію нирок вивчали, вводячи щурам водогінну воду в шлунок (5 % від маси тіла) за допомогою металевого зонда з подальшим збором сечі впродовж 2 год. Негайно ж після збору сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефірним наркозом. Кров збирали у пробірки з гепарином. У плазмі крові й сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, іонів натрію — методом фотометрії полум’я на ФПЛ-1. Обраховували клубочкову фільтрацію за кліренсом ендogenous креатиніну; абсолютну, проксимальну, дистальну реабсорбцію іонів натрію та відносну реабсорбцію води — за формулами, наведеними в роботі [7]. Стан клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу оцінювали методом кореляційного аналізу між процесами клубочкової фільтрації, абсолютної, проксимальної, дистальної реабсорбції іонів натрію та від-

носної реабсорбції води [1–3].

Статистичну обробку даних, включаючи кореляційний та регресійний аналізи, проводили за допомогою комп’ютерних програм “Statgrafics” та “Exel 7.0”.

### Результати дослідження та їх обговорення

Функція нирок за умов раннього періоду поліуричної стадії нефропатії через 72 год після введення сулеми характеризувалася зниженням діурезу, швидкості клубочкової фільтрації. Відносна реабсорбція води мала тенденцію до гальмування. Оцінка показників транспорту іонів натрію за умов раннього періоду поліуричної стадії сулемової нефропатії продемонструвала зниження абсолютної реабсорбції цього електроліту. Встановлено гальмування проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію за цих умов (табл. 1).

Дослідження процесів клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу в інтактних тварин показало наявність вірогідних позитивних кореляційних зв’язків між клубочковою фільтрацією та абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію (табл. 2). При цьому абсолютна реабсорбція іонів натрію прямо пропорційно корелювала з проксимальною та дистальною реабсорб-

цією цього катіону і проксимальна реабсорбція іонів натрію була пов'язана позитивною кореляційною залежністю з дистальним транспортом. Клубочкова фільтрація позитивно корелювала з діурезом. За умов уведення сулеми виявлялася та сама кореляційна залежність, що й в інтактних тварин. Водночас спостерігалися нові позитивні кореляційні зв'язки між діурезом та абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію та відносною реабсорбцією води. Крім того, відносна реабсорбція води при цьому позитивно корелювала

з клубочковою фільтрацією, абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію. Регресійний аналіз виявлених нових кореляційних залежностей відносно реабсорбції води з вищепереліченими показниками функції нирок подано на рисунку.

В інтактних тварин реалізація клубочково-канальцевого балансу полягала в тому, що зростання клубочкової фільтрації призводило до збільшення фільтраційного завантаження каналців нефрону і зростання відповідно проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію. Участь у клубоч-

ково-канальцевому балансу дистального відділу нефрону [2] можна тлумачити реалізацією цих зв'язків за рахунок суперфіціальних нефронів, в яких немає петлі Генле, і відповідно, фільтраційне завантаження могло впливати на дистальний каналець. Це підтверджувалося позитивними кореляційними зв'язками між клубочковою фільтрацією і проксимальною реабсорбцією іонів натрію та клубочковою фільтрацією і дистальною реабсорбцією іонів натрію, а також позитивною кореляційною залежністю між проксимальною і дистальною реабсорбцією іонів натрію. Ці дані узгоджуються з літературними джерелами [4].

Наявність вірогідних кореляційних зв'язків між клубочковою фільтрацією і абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію та між процесами транспорту іонів натрію в проксимальному та дистальному відділах нефрону свідчить про збереження механізмів клубочково-канальцевого та каналцево-каналцевого балансу в ранній стадії поліурічного періоду сулемової нефропатії. Рання поліурічна стадія сулемової нефропатії являє собою розвиток реперфузійного синдрому "no-reflow" [5], тобто неповне відновлення кровотоку. Вазоконстрикторна дія ангіотензину II викликає ішемічну активацію перекисного окиснення ліпідів в олігурічній стадії сулемової нефропатії з ушкодженням приносної артерії активними формами кисню зі зниженням її чутливості до вазоконстрикторних впливів, що сприяє розвитку реперфузійного синдрому в період поліурії. Внаслідок цього наявне підвищення проникності судин із розвитком набряку і наростання ушкодження в системі каналець — інтерстицій — капіляр зі зростанням вмісту води в цій речовині нирок. Набряк спричинює стиснення судин і не дає мож-

Таблиця 1

**Показники функції нирок у щурів через 72 год після введення сулеми в ранній поліурічній стадії гострої ниркової недостатності за умов гіпонатрієвого раціону харчування,  $\bar{x} \pm Sx$**

Показники	Контроль, n=7	Введення сулеми, n=8
Діурез, мл/2 год/100 г	4,43±0,116	3,37±0,418 P<0,05
Клубочкова фільтрація, мкл/хв/100 г	1436,74±73,384	364,94±63,383 P<0,001
Відносна реабсорбція води, %	97,38±0,141	86,01±5,993
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, ммоль/хв/100 г	194,09±11,590	51,03±8,842 P<0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год/100 г	592,13±15,452	463,93±58,759
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год/100 г	22,70±1,383	5,66±1,016 P<0,001

Примітка. P — вірогідність відмінностей порівняно з контролем; n — кількість спостережень.

Таблиця 2

**Стан клубочково-канальцевого та каналцево-каналцевого балансу нирок в інтактних щурів, n=9**

	V	C <sub>cr</sub>	RFNa <sup>+</sup>	T <sub>p</sub> Na <sup>+</sup>	T <sub>d</sub> Na <sup>+</sup>	RH <sub>2</sub> O %
V		0,901 P<0,001				
C <sub>cr</sub>			0,967 P<0,001	0,970 P<0,001	0,839 P<0,01	
RFNa <sup>+</sup>				0,999 P<0,001	0,911 P<0,001	
T <sub>p</sub> Na <sup>+</sup>					0,894 P<0,01	
T <sub>d</sub> Na <sup>+</sup>						
RH <sub>2</sub> O %						

Примітка. В табл. 2 і 3: V — діурез (мл/2 год/100 г); C<sub>cr</sub> — клубочкова фільтрація (мкл/хв/100 г); RFNa<sup>+</sup> — абсолютна реабсорбція іонів натрію (ммоль/хв/100 г); T<sub>p</sub>Na<sup>+</sup> — проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г); T<sub>d</sub>Na<sup>+</sup> — дистальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г); RH<sub>2</sub>O % — відносна реабсорбція води (%); P — вірогідність кореляційного зв'язку; n — кількість спостережень.



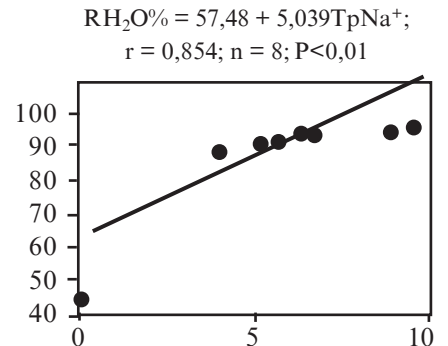
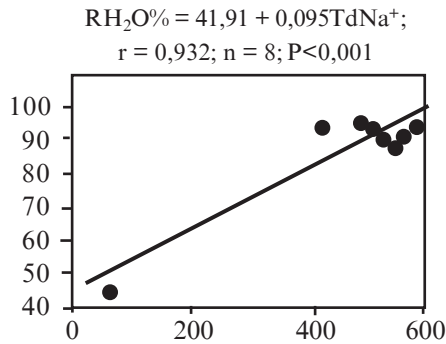
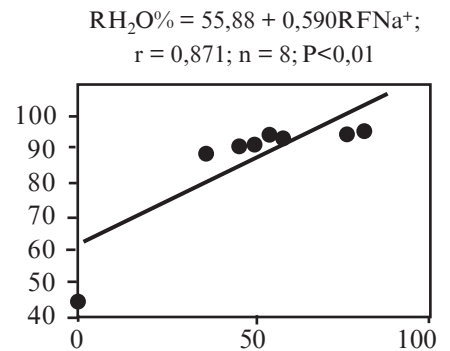
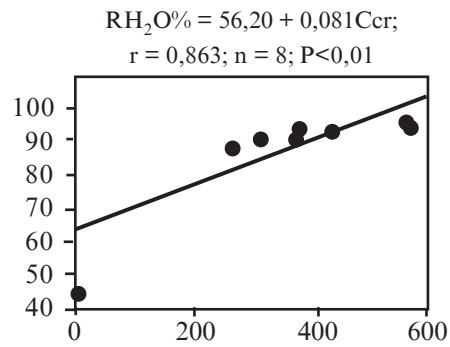
ливості остаточно відновитися кровотоку. Високий рівень перебігу реакцій перекисного окиснення ліпідів може сприяти зниженню вмісту простагліцину і наростанню вмісту тромбоксану  $A_2$ , який не дає можливості цілком зняти судинний спазм, може спричинити адгезію і агрегацію тромбоцитів, що лежить в основі розвитку цього синдрому.

Всі ці патологічні реакції сприяють вторинному ушкодженню проксимальних і дистальних канальців, спричинюють встановлення нових позитивних кореляційних зв'язків діурезу з абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію та відносною реабсорбцією води. Виявлені нові позитивні кореляційні зв'язки між відносною реабсорбцією води та клубочковою фільтрацією, абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію пояснюються реалізацією механізмів клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу за рахунок домінування процесів пасивної реабсорбції в проксимальному [8] та дистальному відділах нефрону в ранній період поліуричної стадії сулемової нефропатії, що пояснюється ушкодженням цих відділів нефрону за рахунок розвитку синдрому "no-reflow" [5].

### Висновки

1. Розлади клубочково-канальцевого балансу за умов гіпонатрієвого раціону харчування у ранній період поліуричної стадії сулемової нефропатії характеризуються встановленням вірогідного позитивного кореляційного зв'язку клубочкової фільтрації з відносною реабсорбцією води.

2. Дисфункція канальцево-канальцевого балансу за цих умов супроводжувалася встановленням вірогідних позитивних кореляційних зв'язків абсолютної, проксимальної, дистальної реабсорбції іонів на-



*Рисунок.* Регресійний аналіз взаємозв'язків між відносною реабсорбцією води та клубочковою фільтрацією, абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію за умов раннього періоду поліуричної стадії сулемової нефропатії.  $RH_2O\%$  — відносна реабсорбція води, %;  $RFNa^+$  — абсолютна реабсорбція іонів натрію, ммоль/хв/100 г;  $T^pNa^+$  — проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год/100 г;  $T^dNa^+$  — дистальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год/100 г;  $C_{cr}$  — клубочкова фільтрація, мкл/хв/100 г;  $r$  — коефіцієнт кореляції;  $P$  — вірогідність кореляційного зв'язку;  $n$  — кількість спостережень

Таблиця 3

**Стан клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу нирок через 72 год після введення сулеми в ранній поліуричній стадії гострої ниркової недостатності за умов гіпонатрієвого раціону харчування, n=8**

	V	$C_{cr}$	$RFNa^+$	$T^pNa^+$	$T^dNa^+$	$RH_2O\%$
V		0,771 $P < 0,05$	0,751 $P < 0,05$	0,726 $P < 0,05$	0,994 $P < 0,001$	0,905 $P < 0,01$
$C_{cr}$			0,996 $P < 0,001$	0,994 $P < 0,001$	0,776 $P < 0,05$	0,863 $P < 0,01$
$RFNa^+$				0,999 $P < 0,001$	0,765 $P < 0,05$	0,871 $P < 0,01$
$T^pNa^+$					0,741 $P < 0,05$	0,855 $P < 0,01$
$T^dNa^+$						0,932 $P < 0,001$
$RH_2O\%$						

трію з відносною реабсорбцією води.

Обґрунтованою є перспектива подальших розробок у даному напрямку щодо з'ясування механізмів розладу клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балан-

су у ранній період поліуричної стадії розвитку гострої ниркової недостатності при інших експериментальних моделях патології нирок.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Haberle D. A., von Baeyer H. Characteristic of glomerulotubular

balance // Amer. J. Physiol. — 1983. — Vol. 244, N 4. — P. 355-366.

2. *Lumbers E. R., Hill K. J.* The role of the distal tubule in glomerulotubular balance in the developing kidney // Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Soc. — 1987. — Vol. 18, N 1. — P. 16.

3. *Tucker B. J., Blantz R. C.* Determinants of proximal tubular reabsorption as mechanisms of glomerulotubular balance // Amer. J. Physiol. — 1978. — Vol. 235, N 2. — P. 142-150.

4. *Вплив еналоприлу на стан клубочково-канальцевого та канальцево-*

*канальцевого балансу в поліуричну стадію сулемової нефропатії за умов розвитку тубулоінтерстиційного компонента / Ю. Є. Роговий, А. Є. Петрюк, М. В. Халатурник та ін. // Галицький лікар. вісн. — 2000. — Т. 7, № 3. — С. 103-106.*

5. *Поліурична стадія гострої ниркової недостатності як прояв синдрому "no-reflow" / Ю. Є. Роговий, Є. С. Степанова, І. С. Давиденко та ін. // Бук. мед. вісник. — 2001. — Т. 5, № 1. — С. 179-183.*

6. *Пішак В. П., Гоженко А. І., Роговий Ю. Є.* Тубулоінтерстиційний син-

*дром. — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 221 с.*

7. *Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: Навч.-метод. посібник / В. М. Магальяс, А. О. Міхеєв, Ю. Є. Роговий та ін. — Чернівці: Бук. держ. мед. академія, 2001. — 42 с.*

8. *«Приховане» ушкодження проксимального відділу нефрону / А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий, О. С. Федорук та ін. // Одес. мед. журн. — 2001. — № 5. — С. 16-19.*

УДК 616.61-008.64

В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, Т. М. Бойчук

#### СТАН КЛУБОЧКОВО-КАНАЛЬЦЕВОГО ТА КАНАЛЬЦЕВО-КАНАЛЬЦЕВОГО БАЛАНСУ В РАННІЙ ПЕРІОД ПОЛІУРИЧНОЇ СТАДІЇ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

У дослідях на 34 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16–0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування у ранній період поліуричної стадії сулемової нефропатії показано, що розлади клубочково-канальцевого балансу характеризуються встановленням вірогідного позитивного кореляційного зв'язку клубочкової фільтрації з відносною реабсорбцією води. Дисфункція канальцево-канальцевого балансу за цих умов супроводжувалася встановленням вірогідних позитивних кореляційних зв'язків абсолютної, проксимальної, дистальної реабсорбції іонів натрію з відносною реабсорбцією води.

**Ключові слова:** нирки, сулема, рання поліурична стадія, клубочково-канальцевий та канальцево-канальцевий баланс.

UDC 616.61 - 008.64

V. P. Pishak, Yu. Ye. Rohovy, T. M. Boychuk

#### CHARACTERISTICS OF GLOMERULAR-TUBULAR AND CANALICULAR-TUBULAR BALANCE IN CASE OF INITIAL PERIOD OF THE POLYURIC STAGE OF SUBLIMATE NEPHROPATHY

In experiments on 34 albino male rats in the initial period of the polyuric stage of sublimate nephropathy in combination with hyposodium diet it was determined the distress of glomerular-tubular balance characterized by the positive correlation dependence between glomerular filtration rate and relative reabsorption of water. The distress of canalicular-tubular balance was accompanied by the new positive correlative connections between absolute proximal and distal reabsorption sodium ions and relative reabsorption of water.

**Key words:** kidneys, sublimate, initial period of the polyuric stage, glomerular-tubular and canalicular-tubular balance.

УДК 616-089:616.12-008.331.1:612.15

О. В. Беляков, *д-р мед. наук*, В. Т. Селиваненко, *д-р мед. наук*,

П. П. Шипулін, *канд. мед. наук*, О. О. Свірський, *д-р мед. наук*,

М. В. Руденко, *канд. мед. наук*, С. О. Вербецький, О. В. Добруха,

М. О. Голубков, С. О. Прохода, Ю. М. Ткач

## ЗМІНИ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ В НАЙБЛИЖЧОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Одеський державний медичний університет,  
Московський обласний НДІ клінічної медицини*

Останнім десятиріччям, незважаючи на інтенсивність проведених досліджень, залишається високою післяопераційна летальність хворих із супутньою артеріальною гіпертензією [7]. При цьому в умо-

вах післяопераційного стресу причиною різкого підвищення судинного тонусу є дисбаланс вегетативної ланки нервової системи [1; 5]. Це призводить до порушення насосної функції міокарда та погіршення ор-

ганного кровотоку, що поглиблюється також підвищенням гемостатичного потенціалу крові [2; 4]. Такі погіршення периферичного кровообігу особливо виражені в післяопераційному періоді у

хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), яку визначали за середньодинамічним артеріальним тиском (СдАТ) і яка передуює операції [8]. Тому ефективність інтенсивної терапії після операції у цих хворих залежить як від з'ясування причини порушень регіонарного кровотоку, так і від механізму формування компенсаторної гіперфункції міокарда.

Актуальним завданням анестезіологів і хірургів залишається удосконалення тактики лікування хворих із розладами периферичного кровообігу, особливо при синдромі низького серцевого викиду.

Мета дослідження — встановити характер порушень периферичного кровообігу у хворих із супутньою АГ після пульмонектомії.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано після пульмонектомії у 131 хворого на рак легень віком 42–55

років зі ступенем ризику II–III ASA. Контрольну (1-шу) групу становили 49 хворих без супутньої патології. У хворих 2-ї групи (n=50) реєстрували підвищений артеріальний тиск і нормальний серцевий викид (СВ). У хворих 3-ї групи (n=32) відмічалася вихідна АГ і знижений серцевий викид. Вивчалися показники центральної гемодинаміки (РПГ 2-02) та регіонарного кровообігу за допомогою реоенцефалографії (РЕГ) і реовазографії (РВГ) нижніх кінцівок. Контролювали показники згортальної системи крові.

Отримані результати опрацьовані статистично на ІВМ РС ХТ.

#### Результати дослідження та їх обговорення

До операції в усіх хворих реєстрували нормальний серцевий викид (табл. 1) на фоні мало зниженого об'єму циркулюючої крові (ОЦК). Загальний периферичний судинний опір (ЗПО) у хворих з АГ пе-

ревищував нормальні значення, а фракція викиду (ФВ) у хворих 3-ї групи була нижчою від однойменного показника у хворих контрольної групи на 14,3 %, хоча при цьому й потрібно відзначити, що в усіх хворих до операції ФВ була вірогідно меншою за нормальний показник у популяції (див. табл. 1).

Клінічних ознак розладів периферичного кровообігу до операції не було. Однак, за результатами РВГ, у хворих 2-ї і 3-ї груп амплітуда систолічної хвилі (As) була нижчою за нормальні значення на 2,3 та 15,6 % відповідно (табл. 2), що могло свідчити про початково підвищений тонус судин нижніх кінцівок і підтверджувалося підвищеними показниками тонічного стану судинної стінки у хворих цих груп.

Наприкінці першої доби після пульмонектомії у хворих без попередньої АГ (1-ша група) і у хворих 2-ї групи (з вихідною АГ та нормальним СВ) серцевий індекс (СІ) перебував

Таблиця 1

Показники центральної гемодинаміки у хворих після пульмонектомії, М±m

Показники	Група	До операції	Доба після операції				Норма
			1	2	3	5	
СІ, л/хв/м <sup>2</sup>	1	3,5±0,2	3,2±0,2	3,3±0,3	3,3±0,2	3,4±0,4	3,8±0,4
	2	3,6±0,2	3,0±0,1*	2,9±0,2*	3,1±0,3	3,2±0,2	
	3	2,9±0,2	2,7±0,3	2,7±0,3	2,8±0,3	2,7±0,2	
УІ, Мл/м <sup>2</sup>	1	34,0±2,9	41,3±2,1*	39,1±6,1	37,2±3,3	33,0±5,0	37±1,8
	2	33,6±2,6	42,6±2,4*	32,2±5,2	35,3±4,1	34,8±4,3	
	3	30,2±4,1	26,6±4,5	27,6±5,3	27,8±4,2	28,5±4,1	
СдАТ, мм рт. ст.	1	90±7	92±6	93±8	90±5	91±7	92±3
	2	97±5	97±3	94±6	96±4	97±4	
	3	99±4	96±6	96±7	98±5	98±7	
ЗПО, дин·см·с <sup>-5</sup>	1	1169±138	1308±117	1088±107	1164±94	1206±133	1114±87
	2	1324±123	1822±129*	1655±114*	1632±109	1481±111	
	3	1561±153	2122±142*	2285±132*	1932±121	1582±101	
ФВ, од.	1	0,70±0,003	0,71±0,006	0,69±0,003	0,70±0,004	0,68±0,004	0,75±0,003
	2	0,68±0,002	0,71±0,008*	0,64±0,006*	0,60±0,007*	0,62±0,009*	
	3	0,60±0,002	0,54±0,007*	0,58±0,001*	0,58±0,008	0,54±0,008*	
ОЦК, мл/кг		69,1±4,8	80,4±6,2	81,1±5,2	70,2±6,3	68,4±4,7	77,6±3,3
Гематокрит, %		44,1±2,2	39,3±0,9	38,1±0,3	39,2±0,7	38,4±0,6	42,0±1,3
ЧКЗ, хв	3	6±3	4±2	9±2	11±3	11±4	7±2
ПІ, %	3	102±3	96±5	93±4	100±6	98±5	92±2
Фібриноген, г/л	3	3,10±0,11	3,6±0,2	3,6±0,1	3,3±0,1	3,7±0,2	2,8±0,1

Примітка: \* — значення, де P<0,05 порівняно із доопераційним рівнем показника у групі; ЧЗК — час згортання крові; ПІ — протромбіновий індекс.

Показники реовазографії у хворих після пультонектомії, М±m

Показники	Група	До операції	Доба після операції						Норма
			1	2	3	5	10		
Амплітуда систолічної хвилі As, ом	1	0,042±0,002	0,038±0,002	0,040±0,003	0,037±0,004	0,037±0,002	0,039±0,003	0,045±0,003	
	2	0,041±0,003	0,027±0,002*	0,036±0,002	0,039±0,002	0,039±0,002	0,036±0,003		
	3	0,038±0,002	0,022±0,004*	0,025±0,003*	0,023±0,002*	0,023±0,002*	0,024±0,004*		
Показник тонічного стану судинної стінки, %	1	18±1	19±2	19±2	17±1	17±1	17±2	16±1	
	2	20±1	29±1*	24±2	20±2	20±1	20±1		
	3	24±2	26±2	25±2	25±1	22±2	22±1		
Час поширення пульсової хвилі, с	1	0,21±0,02	0,23±0,01	0,22±0,01	0,22±0,01	0,23±0,01	0,23±0,01	0,22±0,03	
	2	0,24±0,03	0,24±0,01	0,26±0,02	0,27±0,02	0,22±0,02	0,24±0,03		
	3	0,26±0,02	0,27±0,03	0,29±0,01	0,29±0,02	0,28±0,02	0,27±0,01		

Примітка: \* — значення, де  $P < 0,05$  порівняно з доопераційним рівнем показника в групі.

Показники реоенцефалографії у хворих після пультонектомії, М±m

Показники	Група	До операції	Доба після операції						Норма
			1	2	3	5	10		
Амплітуда систолічної хвилі As, ом	1	0,25±0,006	0,24±0,004	0,23±0,007*	0,26±0,006	0,24±0,004	0,25±0,006	0,24±0,006	
	2	0,26±0,007	0,29±0,002*	0,27±0,002	0,28±0,003*	0,28±0,003*	0,24±0,004*		
	3	0,27±0,006	0,20±0,004*	0,21±0,003*	0,24±0,002*	0,23±0,003*	0,22±0,003*		
Показник тонічного стану судинної стінки, %	1	26±0,3	30±0,5*	27±0,3*	24±0,2*	26±0,2	22±0,3*	25±0,1	
	2	26±0,4	34±0,3*	29±0,3*	27±0,2*	27±0,3*	26±0,2		
	3	31±0,5	38±0,4*	37±0,2*	32±0,3	34±0,6*	30±0,4		
Час поширення пульсової хвилі, с	1	0,10±0,01	0,14±0,02	0,13±0,02	0,13±0,01	0,12±0,02	0,12±0,02	0,10±0,01	
	2	0,10±0,02	0,15±0,01*	0,17±0,02*	0,14±0,02	0,12±0,01	0,14±0,02		
	3	0,12±0,01	0,16±0,03	0,19±0,03*	0,19±0,01*	0,18±0,02*	0,18±0,01*		

Примітка: \* — значення, де  $P < 0,05$  порівняно з доопераційним рівнем показника в групі.

у межах норми, а у хворих 3-ї групи (з вихідною АГ та зниженим СВ) цей показник мав тенденцію до зниження, що й відповідало вірогідно зниженому на 10 % значенню ФВ і підвищеному понад третину (35,3 %) ЗПО порівняно з доопераційними показниками (див. табл. 1).

За результатами РЕГ, у хворих 2-ї і 3-ї груп спостерігали різноспрямовану реакцію мозкового кровотоку. Зокрема, в 2-й групі при значно зниженому на 16,7 % СІ (див. табл. 1) спостерігали вірогідне зростання As на 11,5 % на фоні одночасного більш різкого підвищення (30,7 %) у хворих цієї групи судинного тону (табл. 3), що могло свідчити про зменшення наповнення кров'ю судин головного мозку і підтверджувалося збільшенням на 37,6 % ЗПО у 2-й групі хворих (див. табл. 1). У трьох пацієнтів цієї групи впродовж першої доби відмічався виражений головний біль, який знімали парентеральним застосуванням анальгетика. У хворих 3-ї групи на фоні вихідної АГ і зниженого СВ As була вірогідно нижчою за доопераційний рівень на 26 % (див. табл. 3). 3-поміж них у двох пацієнтів головний біль зник впродовж доби після застосування симпатоміметичних препаратів (добутамін, 2 мкг/кг/хв) без застосування анальгетиків.

При дослідженні РВГ нижніх кінцівок (див. табл. 2) наприкінці першої доби спостерігали вірогідне, ще більш різке, зниження As у 2-й (на 34,2 %) та 3-й (на 42,1 %) групах пацієнтів та певну тенденцію до гіпертонусу в 1-й і 3-й групах пацієнтів з одночасним значним підвищенням судинного тону на 45 % порівняно з доопераційними показниками у хворих 2-ї групи (див. табл. 2). Цей фактор може вказувати на зменшення наповнення кров'ю судин нижніх кінцівок у даній групі хворих на фоні вірогідно зниженого серцевого

індексу (див. табл. 3).

На 2-гу добу після операції на фоні помірно підвищеного ОЦК у всіх групах хворих (див. табл. 1) констатовано вірогідно найнижчий рівень СІ в 2-й групі, значення цього ж показника було меншим за вихідний у пацієнтів 1-ї і 3-ї груп. Водночас периферичний тонус судин (ЗПО) був вірогідно вищим у хворих 2-ї і 3-ї груп, залишаючись близьким до доопераційного рівня контрольної групи пацієнтів.

За результатами РЕГ 2-ї доби, у хворих 1-ї і 3-ї груп величини  $A_s$  були вірогідно нижчими за вихідні значення, а в 2-й групі повернулися до свого доопераційного рівня, що могло свідчити про нормалізацію наповнення кров'ю судин головного мозку в усіх хворих, але водночас воно супроводжувалося як вірогідним підвищенням показника тонічного стану судин мозку в усіх 3 групах хворих (див. табл. 3), так і вірогідно високим ЗПО, хоча й з тенденцією до зниження порівняно з першою післяопераційною добою в обох досліджуваних групах (див. табл. 1).

Аналіз післяопераційного стану пацієнтів узгоджується з твердженням Г. А. Глезера [3], що загальний периферичний опір залежить не лише від стану артеріол, але й від рівноваги між звужувальною силою тонічного скорочення судин та розтягувальною зсередини величиною кровотоку. При достатній величині серцевого викиду та силі ударного об'єму серця може утворитися потік крові такої сили, який, незважаючи на тонічне скорочення артеріол, здатний збільшити їх отвір до нормальної величини. При цьому периферичний опір буде нормальним, незважаючи на підвищення артеріального тону. Протилежне явище, тобто підвищення ЗПО, може спостерігатися при зниженні СВ та нормальному тонусі артеріальної системи.

Певна стабільність середньодинамічного артеріального тиску в організмі підтримується внаслідок взаємодії двох найважливіших чинників гемодинаміки — серцевого викиду і загального периферичного опору, останній з яких, в свою чергу, як вважають Л. С. Персианінов і В. Н. Демидов [6], складається із суми регіонарних периферичних опорів. Нами визначалися дві регіонарні ланки периферичного опору: судин мозку та нижніх кінцівок. І якщо при вивченні кровотоку нижніх кінцівок у хворих 2-ї групи чітко зниження  $A_s$  зареєстровано лише в першу післяопераційну добу і лише з тенденцією до його нормалізації в подальші терміни визначення до 10-го післяопераційного дня, то в 3-й групі хворих чітко вірогідне пригнічення регіонарного кровотоку в нижніх кінцівках спостерігалось з першого до 10-го післяопераційного дня дослідження. При цьому тонічний стан судин лише наприкінці першої доби вірогідно зріс на 45 % у хворих 2-ї групи з подальшою тенденцією до нормалізації, як і в усіх термінах дослідження в 1-й та 3-й групах хворих. Однак слід зазначити, що визначені рівні показника тону судин нижніх кінцівок були вірогідно вищими середньостатистичного рівня даного показника в популяції (див. табл. 2). Тобто схильність до гіпертону в пацієнтів зберігалась у всьому післяопераційному періоді спостереження.

На цьому фоні у пацієнтів 3-ї групи зберігався низький СІ (див. табл. 1) в усі післяопераційні дні дослідження, а високий тонус судин нижніх кінцівок — у 6 хворих спостерігався впродовж 3 діб і потребував внутрішньовенного застосування пентоксифіліну (агапурин, 800 мг/добу).

На 5-ту добу після пульмонектомії серцевий та ударний індекси, а також рівень АТ

та ЗПО мали тенденцію до нормалізації в усіх клінічних групах на фоні подальшого зниження ФВ у 2-й і 3-й групах хворих (див. табл. 1), тенденції до гіповолемії, зниження гематокриту та нормофібриногенемії. Але при цьому  $A_s$  судин мозку, як і в попередні післяопераційні дні, в 2-й клінічній групі залишалася вірогідно підвищеною порівняно з доопераційним рівнем, а в 3-й групі — вірогідно зниженою при однонаправленому показнику тону судин головного мозку в обох цих групах і зниженому рівні  $A_s$  (у 3-й групі навіть вірогідно) при частково нормалізованому до доопераційного рівня тонусі судин нижніх кінцівок, який значно перевищував середньостатистичну норму.

У перебігу хвороби на 10-ту добу післяопераційного періоду у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп рівень наповнювання кров'ю судин головного мозку залишався нормальним, а в 3-й групі  $A_s$  була вірогідно нижчою як порівняно з доопераційним рівнем, так і з середньостатистичним показником норми (див. табл. 3). Однак у хворих 3-ї групи нормалізований тонус судинної стінки був підвищеним порівняно з середньостатистичним однойменним показником у популяції, що свідчило про можливе порушення мозкового кровотоку. Тобто різнонаправленість показників  $A_s$ , яка проявлялася в перші післяопераційні дні, до 10-го дня дослідження мала явне відставання нормалізації мозкового кровотоку в 3-й групі хворих з попередньо низьким СВ. При цьому спостерігався клінічний стан обмеження активності, підвищеної збуджуваності, порушення сну, в зв'язку з чим чотирьом пацієнтам призначалися седативні препарати.

Тонус судин знижувався, його показники були близькі до нормальних, а в 1-й групі при вихідному нормальному

артеріальному тиску навіть відмічався вірогідний гіпотонус судин головного мозку (див. табл. 3), тимчасом як показник тону судин нижніх кінцівок, досягши доопераційного рівня в усіх клінічних групах, у 2-й і 3-й був вірогідно вищим за рівень середньостатистичної норми. Динаміка показників РВГ свідчила про знижене наповнювання кров'ю в нижніх кінцівках у всіх пацієнтів.

Якщо показник часу поширення пульсової хвилі (ЧППХ) у динаміці спостереження не виявив вірогідних змін у кожній групі хворих окремо, то між групами помітне вірогідне подовження цього показника, особливо в 3-й групі хворих порівняно як з контрольною групою, так і з середньостатистичним показником норми ЧППХ. Хоча при цьому не відмічено клінічних симптомів, які підтверджували б розлади периферичного кровообігу, однак у хворих 3-ї групи поряд з відносним збільшенням ЧППХ це супроводжувалося подовженням часу згортання крові, для корекції якого вводили препарати, що нормалізують тонус судин та реологічні властивості крові (пентоксифілін, низькомолекулярний гепарин та розчин гідроксіетилкрахмалу).

## Висновки

1. У хворих з вихідною доопераційною артеріальною гіпертензією в ранньому післяопераційному періоді спостерігається виражене порушення регіонарного кровотоку в системі великого кола кровообігу.

2. У найближчому післяопераційному періоді у пацієнтів із АГ та нормальним СІ відмічається збільшення наповнення кров'ю судин головного мозку. У хворих із низькими серцевим індексом та фракцією викиду (3-тя група) мозковий кровотік був зниженим, що спонукало до реографічного контролю для своєчасної і адекватної медикаментозної корекції.

3. У найближчому післяопераційному періоді порушення наповнення кров'ю нижніх кінцівок у хворих 3-ї групи супроводжується подовженням часу згортання крові без клінічних проявів, що вимагає обов'язкового профілактичного використання засобів, які нормалізують регіонарний кровотік і знижують гемостатичний потенціал крові.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Беляков А. В., Селиваненко В. Т., Шипулін П. П.* Феномен острої легочної гіпертензії у больных с диастолической дисфункцией миокарда в

ближайшем послеоперационном периоде // *Біль, знеболювання, інтенсивна терапія.* — 2000. — № 4. — С. 39-43.

2. *Гиммельфарб Г. Н.* Гуморальная регуляция внутриклеточного шунтирования во время анестезии при операциях на легких // *Анестезиология и реаниматология.* — 1993. — № 1. — С. 12-16.

3. *Глезер Г. А.* Динамика кровообращения при артериальной гипертензии. — М.: Медицина, 1970. — 176 с.

4. *Долгина О. А., Гурьянов В. А.* Анестезия и интенсивная терапия у больных с сопутствующей артериальной гипертензией // *Анестезиология и реаниматология.* — 1993. — № 5. — С. 32-39.

5. *Кузнецова Б. А., Сопрыгин Д. Б.* Гормональные сдвиги и течение раннего послеоперационного периода у кардиохирургических больных // *Анестезиология и реаниматология.* — 1994. — № 2. — С. 26-31.

6. *Персианинов Л. С., Демидов В. Н.* Особенности функции системы кровообращения у беременных, рожениц и родильниц. — М.: Медицина, 1977. — 288 с.

7. *Селиваненко В. Т., Беляков А. В., Дюжиков А. А.* Гемодинамика и регионарный кровоток после корректирующих операций. — РостИздат, 2000. — 400 с.

8. *Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Маркин С. А.* Руководство по практическому акушерству. — М.: ООО Медицинское информационное агентство, 1997. — 424 с.

УДК 616-089:616.12-008.331.1:612.15

О. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, П. П. Шипулін, О. О. Свірський, М. В. Руденко, С. О. Вербецький, О. В. Добруха, М. О. Голубков, С. О. Прохода, Ю. М. Ткач

### ЗМІНИ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ В НАЙБЛИЖЧОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

У найближчому післяопераційному періоді хірургічні втручання на легенях призводять до змін функцій міокарда та органного кровотоку. Особливо вказані порушення виражені у хворих із супутньою артеріальною гіпертензією. Найбільш виражені порушення органного кровотоку автори спостерігали в системі великого кола кровообігу, що виявлялося у зміні кровонаповнення церебральних судин та залежало від показників центральної гемодинаміки. Разом з цим, порушення органного кровообігу супроводжуються збільшенням гемостатичного потенціалу і потребують антикоагулянтної терапії.

**Ключові слова:** найближчий післяопераційний період, периферичний кровообіг, хірургічні хворі.

UDC 616-089:616.12-008.331.1:612.15

O. V. Belyakov, V. T. Selivanenko, P. P. Shipulin, O. O. Svirsky, M. B. Rudenko, S. O. Verbetsky, O. V. Dobrukha, M. O. Golubkov, S. O. Prokhoda, Yu. M. Tkach

### THE CHANGES OF THE ORGAN BLOOD CIRCULATION IN SURGICAL PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DURING THE NEAREST PERIOD AFTER OPERATION

During the nearest period after operation the surgical interventions on lungs cause the changes of myocardial function and organ blood circulation. This changes are particularly manifested in the patients with accompanied arterial hypertension. The most marked disturbances of organ blood circulation the authors observed in the system of the systemic blood circulation. It became apparent in changes of blood filling of cerebral vasculars and depended on the CHD indices.

At the same time the disturbance of organ blood circulation is accompanied by the increase of hemostatic potential and require the anticoagulative therapy.

**Key words:** nearest period after operation, blood circulation, surgical patients.

## АДРЕНЕРГІЧНА ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ДО ДІЇ СТРЕСОРНОГО ЧИННИКА

*Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова АМН України*

Гомеостатичні порушення, які виникають внаслідок опікової травми, призводять до дисфункцій у діяльності таких основних гомеостатичних систем організму, як нервова, ендокринна та імунна і відбуваються на всіх рівнях єдиної нейро-імуно-ендокринної регуляції — від молекулярно-клітинного до організменного [1]. Сьогодні визначено, які зміни відбуваються в нейроструктурах ЦНС, функціональному стані залоз внутрішньої секреції та органах імуногенезу під впливом стресорних чинників різної природи, фізичних та психічних перевантажень, при дії токсичних речовин, а також при опіках [2].

Відомо, що вплив стресових чинників на розвиток і прояв нейро-імуно-ендокринних порушень залежить не стільки від виду стресора (його характеристик), скільки від індивідуальних особливостей реактивності організму до дії стрес-індукованих агентів. Більш того, саме від особистої оцінки індивідуума залежатиме інтенсивність прояву стресових реакцій (емоційне збудження, нейрогуморальні, вегетативні, імунні зрушення), що зумовлюють і реалізують адаптативні чи дезадаптативні реакції (дистрес з його негативними наслідками). Індивідуально-специфічні патерни реакції (ISR) — це специфічна для індивідуума тенденція при різких перевантаженнях («стресових ситуаціях») завжди реагувати фізіологічно, належним чином (стереотипність, але не стандартність

розвитку адаптаційних реакцій в організмі людини) [3].

З клінічної точки зору постає важливе, але й досі не вирішене питання: чи є ISR фактором ризику в розвитку у подальшому хвороб дезадаптації й ускладнень при стресіндукованих патологічних процесах? На підставі експериментальних досліджень на моделі адреналін-індукованої глаукоми нами доведено, що в динаміці розвитку стресової реакції визначається паралелізм між змінами в адреналін-чутливості Т-лімфоцитів не тільки з проявами імуносупресії за загальними показниками імунологічної реактивності, а й з коливаннями рівня офтальмотонусу. Ці результати дозволили конкретизувати участь адренергічних механізмів імунного гомеостазу в патогенезі стресіндукованих порушень гемо- і гідродинаміки в спеціалізованих структурах ока і вказати на можливість використання простого навантажувального тесту з нейромедіатором адреналіном для оцінки рівня адаптативних реакцій в організмі у відповідь на дію стресорного чинника [4].

На підставі досліджень імунологічної реактивності організму у хворих на тяжкі опіки очей встановлено, що рівень адренорецепції найбільш лабільної у функціональному відношенні субпопуляції «активних» Т-лімфоцитів не тільки відображає ступінь тяжкості уражень спеціалізованих тканин ока, а й дозволяє визначити ступінь прояву стресової реакції організму на

опікову травму [5; 6].

Зважаючи на провідну участь симпатoadреналової системи в патогенезі стресіндукованих патологічних процесах, а також враховуючи результати власних досліджень, можемо припустити, що імунологічна реактивність організму на дію стресових чинників залежатиме від індивідуальної чутливості до нейромедіаторів, зокрема до катехоламінів, саме тих спеціалізованих клітинних елементів імунної системи, які безпосередньо беруть участь у реалізації адаптаційних реакцій імунного гомеостазу.

Метою нашого дослідження стало визначення ролі адренергічної імунологічної реактивності в адаптації організму до дії стресового чинника (опікова травма очей).

### Матеріали та методи дослідження

Клініко-імунологічні дослідження виконано у 63 хворих з тяжкими опіками очей III і IV ступеня. Серед них було 18 пацієнтів з опіками очей IIIA ступеня, які отримували тільки консервативну терапію; 8 пацієнтів — з опіками очей IIIB ступеня, яким на фоні консервативної терапії довелося виконати переміщення кон'юнктиви; 37 хворих — з опіками очей IV ступеня, яким у процесі лікування необхідно було зробити кератопластику.

Опікова травма IIIA ступеня виявляла у хворих таку офтальмологічну картину: зниження гостроти зору від 0,1 до світлосприйняття; набряк та

гіперемія повік і кон'юнктиви; набряк, помутніння рогівки, її деепітелізація; іридоцикліт. Наявність активної репаративної регенерації в таких випадках призводила до майже повної ліквідації ознак запалення та епітелізації рогівки, що сприяло суттєвому підвищенню гостроти зору (до 0,6–0,85, а в деяких випадках навіть до 1,0).

Опікова травма ШБ ступеня додатково супроводжувалася більш вираженою ішемією великих ділянок кон'юнктиви і лімба, що призводило в подальшому до некрозу цих тканин, що зумовило необхідність проведення операції переміщення кон'юнктиви у таких хворих.

Опік очей IV ступеня виявляв більш значні ураження: глибоке ураження шкіри повік; глибоку ішемію великих ділянок кон'юнктиви і лімба; інтенсивне («фарфорове скло») помутніння рогівки, її тотальну деепітелізацію; наявність не тільки ерозій, а й виразок рогівки; увейт (запалення усього судинного тракту ока). Відсутність репаративної регенерації при опіках очей IV ступеня обумовила необхідність виконання лікувальної кератопластики; внаслідок лізису трансплантата у 24 хворих було виконано повторне хірургічне лікування — ретрансплантація рогової оболонки ока.

Усі обстежені хворі отримували загальноприйнятту терапію, яка складалася з парентерального і місцевого застосування протизапальних, дезінтоксикаційних препаратів, а також лікувальних засобів, що стимулювали трофіку та репаративну регенерацію уражених тканин ока. Лікування проводилося впродовж 3–4 тиж при опіковій травмі III ступеня і в середньому протягом 8–9 тиж при опіках очей IV ступеня.

Критерієм одужання хворих було повне завершення епіте-

лізації рогівки чи трансплантата поряд з відсутністю ознак запального процесу.

Імунологічні дослідження проводилися за стандартними методиками оцінки імунологічного статусу та при застосуванні добре апробованих у клініці навантажувальних тестів «активних» Е-РУК з антигенами тканин ока та нейромедіатором адреналіном, що дозволяло визначити особливості індивідуальної специфічної імунологічної реактивності хворих [4].

Імунологічне обстеження у хворих проводилося вперше при їх надходженні до стаціонару (в середньому на 7-му добу після опікової травми), вдруге — на 14-ту добу після опіку і втретє — наприкінці лікування (1-ше, 2-ге і 3-тє обстеження).

Розроблений нами навантажувальний тест «активних» Е-РУЛ здійснюється *in vitro* з додаванням адреналіну і реєструється за рівнем адренорецепції Т-лімфоцитів на підставі збільшення інверсії відсотка «активних» Е-РУЛ. Цей навантажувальний тест запропоновано нами в якості способу визначення ступеня прояву опікового стресу: при збільшенні інверсії відсотка «активних» Е-РУЛ в дослідних пробах (з додаванням 0,05 мл адреналіну 1:1000) по відношенню до контрольних проб (додавання 0,05 мл фізіологічного розчину) на 5 % визначається легкий ступінь, від 6 до 12 % — середній ступінь, понад 12 % — тяжкий ступінь опікового стресу [5]. Збільшення інверсії відсотка «активних» Е-РУЛ при додаванні адреналіну *in vitro* свідчить про рівень активності *in vivo* рецепторного апарату «активних» Т-лімфоцитів до адреналіну, бо саме специфічна лігандрецепторна взаємодія *in vitro* зумовлює зниження відсотка «активних» Е-РУЛ у дослідних пробах, тобто ступінь збільшення інверсії цього показника по від-

ношенню до контрольних проб лейкоцитарно-лімфоцитарної суміші визначатиме індивідуальну адренергічну імунологічну реактивність людини (рівень адренорецепції «активних» Т-лімфоцитів).

Отримані результати клініко-імунологічних досліджень оброблені із застосуванням t-критерію Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз показників імунологічної реактивності організму у хворих з опіками очей в різні терміни дослідження (на 7-му, 14-ту добу після опіку, а також наприкінці лікування) дозволив виявити різноспрямовану динаміку рівня адренорецепції «активних» Т-лімфоцитів у пацієнтів з тяжкими опіковими ураженнями органа зору, що стало підґрунтям для розподілу обстежених хворих на дві групи залежно від типу динаміки Т-адренорецепції: I група — початковий рівень цього показника «високий», а в подальшому при 2-му дослідженні він знижується; II група — початковий рівень Т-адренорецепції «невисокий», а в подальшому при дослідженні на 14-ту добу після опіку він зростає.

В табл. 1 показана динаміка рівня адренорецепції «активних» Т-лімфоцитів і рівня аутосенсibiliзації організму до антигенів рогівки ока у хворих на тяжкі опіки очей в різні терміни дослідження. Встановлено, що у хворих I групи початковий рівень адренорецепції «активних» Т-лімфоцитів був «високим» і становив на 7-му добу після опіку ( $16,35 \pm 1,11$ ) %, на 14-ту добу цей показник суттєво знизився до значення ( $6,30 \pm 0,60$ ) %. У хворих II групи початковий рівень адренорецепції був «невисоким» і становив ( $9,25 \pm 1,47$ ) %, на 14-ту добу після опіку цей показник суттєво зріс до значення ( $15,04 \pm 1,48$ ) % (див. табл. 1). На-



прикінці лікування (3-тє обстеження) як у I, так і в II групах з тяжкими ураженнями органа зору рівень адренорецепції «активних» Т-лімфоцитів суттєво не змінився порівняно з рівнем, що визначався в цих групах на 14-ту добу після опіку, але слід підкреслити, що цей показник у хворих II групи вдвічі перевищував його значення у хворих I групи та в 4,4 разу перевищував рівень Т-адренорецепції у практично здорових осіб (див. табл. 1).

Аналогічною була і динаміка зміни функціонального стану рецепторного апарату «активних» Т-лімфоцитів до аутоантігенів спеціалізованих тканин ока в обстежених пацієнтів, а саме: в I групі хворих початковий рівень аутосенсibiliзації до аутоантігенів роги́вки ока був «високим» ( $14,45 \pm 1,46$ ) %, а на 14-ту добу після опіку він значно знизився ( $6,94 \pm 0,72$ ) %. У хворих II групи цей показник при першому дослідженні становив ( $10,17 \pm 1,46$ ) % і не тільки не знизився при другому дослідженні (на 14-ту добу після опіку —  $13,67 \pm 1,98$ ) %, а й був «високим» наприкінці лікування ( $13,92 \pm 1,21$ ) %. Слід зазначити, що рівень аутосенсibiliзації організму до антигенів роги́вки ока у хворих II групи вірогідно перевищував цей показник у хворих I групи при другому і третьому дослідженнях і навіть наприкінці лікування більш ніж у 2 рази перевищував контрольні значення у практично здорових осіб (див. табл. 1).

Аналіз імунологічної реактивності організму в обстежених хворих за основними загальноприйнятими показниками при 1, 2 і 3-му дослідженнях подано в табл. 2 і 3. Результати клініко-імунологічних досліджень дозволили встановити, що у I групи хворих порівняно з пацієнтами II групи прояви набутого стресіндукованого імунодефіциту були менш вираженими:

а) вірогідно вищою була абсолютна кількість лімфоцитів, Т-лімфоцитів і теофілінерезистентних Т-лімфоцитів у другий і третій терміни дослідження (табл. 2);

б) вірогідно вищим було співвідношення теофілінерезистентних і теофілілчутливих Т-лімфоцитів у всі терміни дослідження внаслідок підвищення вмісту теофілінерезистентних Т-лімфоцитів і тенденції до зниження вмісту теофілілчутливих Т-лімфоцитів (див. табл. 2);

в) вірогідно вищим був вміст імуноглобулінів основних класів А і G у плазмі крові хворих у перший термін дослідження; в другий термін дослідження це вірогідно визначалося для IgA-класу, до складу якого входить і секреторний IgA: у хворих I групи — ( $2,46 \pm 0,15$ ) г/л, а у хворих II групи — ( $1,53 \pm 0,18$ ) г/л. Вірогідне зниження абсолютної кількості В-лімфоцитів у пацієнтів I групи саме в 2-й термін дослідження ( $0,11 \pm 0,01$ ) ·  $10^9$ /л порівняно з хворими II групи ( $0,14 \pm 0,01$ ) ·  $10^9$ /л пояснюється процесом диференціювання

цих клітин, який спрямовано на синтез спеціалізованими імунокомпетентними клітинами імуноглобулінів певних класів і видоспецифічностей (табл. 3);

г) вірогідно вищою була абсолютна кількість фагоцитувальних клітин у перший і другий терміни дослідження: у пацієнтів I групи протягом всього періоду спостережень (у всі терміни досліджень) фагоцитарна активність нейтрофілів була у межах норми, тимчасом як у хворих II групи при першому і другому дослідженнях виявлялась значна дефектність у функціональному стані мононуклеарної фагоцитуючої системи (МФС).

На підставі результатів клініко-імунологічних досліджень можна зробити висновок щодо значних відмінностей імунологічної реактивності хворих I і II груп, які відрізняються одна від одної за типом динаміки адренорецепції «активних» Т-лімфоцитів при опіковій хворобі: більш значні імунопатологічні зрушення визначаються у хворих II групи з «високим» рівнем

Таблиця 1  
Динаміка адренорецепції «активних» Т-лімфоцитів і рівня аутосенсibiliзації організму до антигенів роги́вки у хворих на тяжкі опіки очей в різні терміни дослідження

Термін дослідження	Групи хворих	Рівень адренорецепції, %	Рівень сенсibiliзації до антигенів роги́вки, %
Через 7 діб після опіку	I, n=35	$16,35 \pm 1,11$	$14,45 \pm 1,63$
	II, n=28	$9,25 \pm 1,47$	$10,17 \pm 1,46$
	$P_{1-2}$	$P < 0,001$	$P < 0,02$
Через 14 діб після опіку	I, n=35	$6,30 \pm 0,60$	$6,94 \pm 0,72$
	II, n=28	$15,04 \pm 1,48$	$13,67 \pm 1,98$
	$P_{1-2}$	$P < 0,001$	$P < 0,001$
Наприкінці лікування	I, n=35	$6,67 \pm 1,0$	$8,77 \pm 1,01$
	II, n=28	$13,04 \pm 1,71$	$13,92 \pm 1,21$
	$P_{1-2}$	$P = 0,3$	$P < 0,001$
Контроль (здорові особи), I група хворих	n= 74	$3,20 \pm 0,85$	$5,92 \pm 0,30$
	$P_{1-2}$	$P < 0,001$	$P < 0,001$
	$P_{1-3}$	$P < 0,001$	$P < 0,001$
	$P_{2-3}$	$P > 0,1$	$P < 0,07$
II група хворих	$P_{1-2}$	$P < 0,001$	$P < 0,06$
	$P_{1-3}$	$P < 0,03$	$P < 0,01$
	$P_{2-3}$	$P > 0,1$	$P > 0,1$

Показники Т-системи імунітету у хворих на тяжкі опіки очей з різним типом динаміки адренорецепції «активних» Т-лімфоцитів

Термін дослідження	Групи хворих	Показники Т-системи імунітету				
		Абсолютна кількість лімфоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	Абсолютна кількість Т-лімфоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	Абсолютна кількість теофілінрезистентних Т-лімфоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	Абсолютна кількість теофілінчутливих Т-лімфоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	Співвідношення Т <sub>рез</sub> /Т <sub>чут</sub>
Через 7 дб після опіку	I, n=35	1,69±0,11*	1,47±0,1*	1,17±0,09*	0,29±0,03	4,83±1,07
	II, n=28	1,58±0,09*	1,18±0,07*	0,98±0,06	0,33±0,05	3,19±0,73*
	P <sub>1-2</sub>	P>0,05	P<0,001	P<0,04	P>0,05	P>0,1
Через 14 дб після опіку	I, n=35	1,87±0,12	1,52±0,09*	1,21±0,07*	0,24±0,05	5,32±2,76*
	II, n=28	1,64±0,11*	1,39±0,11*	1,06±0,09*	0,32±0,04	3,41±0,88*
	P <sub>1-2</sub>	P<0,07	P<0,01	P<0,07	P>0,05	P<0,01
Наприкінці лікування	I, n=35	1,78±0,13	1,48±0,11*	1,18±0,10*	0,29±0,05	4,49±1,14
	II, n=28	1,52±0,08*	1,31±0,08	1,05±0,07*	0,33±0,05	3,25±0,75*
	P <sub>1-2</sub>	P<0,05	P<0,01	P<0,01	P>0,05	P<0,07
Контроль (здорові ос.)	n=74	1,82±0,07	1,27±0,05	0,99±0,04	0,29±0,02	4,86±0,43

Примітка. \* — вірогідні відмінності порівняно з контролем.

Таблиця 3

Стан гуморального імунітету і фагоцитарна активність нейтрофілів у хворих на тяжкі опіки очей з різним типом динаміки адренорецепторів «активних» Т-лімфоцитів

Термін дослідження	Групи хворих	Абсолютна кількість В-лімфоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	Вміст імуноглобулінів основних класів у плазмі крові, г/л			Абсолютна кількість фагоцитів, 10 <sup>9</sup> /л
			IgA	IgG	IgM	
Через 7 дб після опіку	I, n=35	0,13±0,01*	2,64±0,17*	14,24±0,81*	0,92±0,06	3,8±0,33
	II, n=28	0,13±0,01*	1,62±0,24*	10,64±0,92	1,02±0,08*	2,02±0,27*
	P <sub>1-2</sub>	P>0,05	P<0,001	P<0,001	P>0,05	P<0,001
Через 14 дб після опіку	I, n=35	0,11±0,01*	2,46±0,15*	11,2±0,85	1,05±0,06*	3,65±0,29
	II, n=28	0,14±0,01*	1,53±0,18*	10,67±0,94	1,11±0,05	2,14±0,37*
	P <sub>1-2</sub>	P<0,03	P<0,001	P>0,05	P>0,05	P<0,001
Наприкінці лікування	I, n=35	0,1±0,01*	2,28±0,15*	11,21±0,95	0,93±0,05	3,56±0,16
	II, n=28	0,11±0,01*	1,80±0,16*	9,85±0,9	1,08±0,08*	2,69±0,26*
	P <sub>1-2</sub>	P>0,05	P<0,01	P>0,05	P>0,05	P<0,02
Контроль (здорові ос.)	n=74	0,22±0,01	1,24±0,09	10,72±0,05	0,88±0,05	3,85±0,24

Примітка. \* — вірогідні відмінності порівняно з контролем.

Т-адренорецепції на 14-ту добу після опіку, який зберігається і наприкінці лікування.

Здійснений аналіз клінічного стану обстежених хворих на підставі офтальмологічних досліджень дозволив порівняти характер клінічного перебігу опікової хвороби та її наслідків у хворих з тяжкими опіками очей I і II груп.

Офтальмологічне обстеження виявило, що в I групі хворих з опіками очей IIIA ступеня тяжкості було 13 пацієнтів

(37,14 %), з опіками очей IIIB ступеня — 3 пацієнти (8,57 %), з опіками очей IV ступеня — 19 пацієнтів (54,29 %). Серед 35 обстежених хворих із тяжкими опіками очей I групи у 19 пацієнтів було уражене одне око (54,29 %), у 16 постраждали обидва ока (47,71 %).

Офтальмологічне обстеження 28 хворих II групи з тяжкими опіками очей виявило, що серед них з опіками очей IIIA ступеня тяжкості було 5 пацієнтів (17,9 %), з опіками очей IIIB ступеня — 18 осіб

(64,29 %), з опіками очей IV ступеня — 9 хворих (32,14 %). З-поміж 28 хворих з тяжкими опіками очей II групи в 11 пацієнтів (39,29 %) було уражене одне око, у 17 (60,71 %) — обидва ока.

Як свідчать наведені дані, I і II групи хворих відрізнялися при надходженні до стаціонару за офтальмологічним статусом тільки за кількістю пацієнтів із IIIA ступенем опіку очей (їх було значно більше в I групі), однак за кількістю хворих з особливо тяжкими

ураженнями органа зору I і II групи не мали суттєвих відмінностей.

Відмінності в характері клінічного перебігу опікової хвороби у хворих I і II груп із різним типом динаміки Т-адренорецепції визначилися у подальшому при їх офтальмологічному обстеженні в процесі лікування.

Встановлено, що характер клінічного перебігу опікової хвороби у хворих на тяжкі опіки очей I і II груп із різним типом динаміки рівня Т-адренорецепції мав певні відмінності, що насамперед виявлялося в наявності ускладнень і тяжких наслідків опікового процесу. Відмінності щодо ускладнень стосувалися наявності у хворих II групи тривало незаживаючих ерозій, вияву ознак ексудативно-гіперпластичного увеїту, розплавлення рогівкового трансплантата, що спричиняло необхідність проведення ретрансплантації рогівки. Так, у I групі хворих ускладнений характер клінічного перебігу опікової хвороби, згідно зі ступенем тяжкості опіку, визначався у 7 пацієнтів (20 %), тимчасом у II групі хворих — у 20 пацієнтів (71,43 %). Слід підкреслити, що розплавлення трансплантата в I групі відмічено тільки в 4 випадках із 19 прооперованих хворих (21,1 %), в II групі — в 11 осіб із 18 прооперованих (64,71 %), тобто в II групі таке загрозливе ускладнення відмічалось втричі частіше.

Порівняння двох груп хворих із різним типом динаміки Т-адренорецепції за характером клінічного перебігу опікової хвороби дозволяє зробити висновок, що в I групі значно меншими були тяжкі наслідки опікової травми очей і меншою була частота ретрансплантації рогівки при хірургічному лікуванні порівняно з I групою.

Таким чином, отримані результати клініко-імунологічних і офтальмологічних дослі-

джень, проведених у пацієнтів з тяжкими опіками очей у різні терміни розвитку опікової хвороби очей впродовж розгортання стрес-індукованого патологічного процесу, свідчать про наявність різноспрямованих зрушень в адренергічних механізмах імунного гомеостазу, залучених до адаптації організму до опікового стресу, а також дозволяють зробити висновок, що динаміка рівня адренорецепції «активних» Т-лімфоцитів віддзеркалює особливості імунологічної реактивності організму хворих у відповідь на дію стресового чинника.

Інформативний і водночас простий навантажувальний тест «активних» Е-ПУЛ з адреналіном слід віднести до ряду скринінгових імунологічних тестів (результат отримується через 1,5 год) і його доцільно застосовувати при обстеженні хворих у клініках різного профілю протягом розгортання стресіндукованих патологічних процесів, бо він визначає ступінь активації симпатoadреналової системи.

Відомо, що швидке та влучне (короткодистантне і далеккодистантне) реагування як нервових, так і імунокомпетентних клітин на будь-які зміни гомеостазу під впливом чинників зовнішнього і внутрішнього середовища організму опосередковуються спільними для нейроендокринної та імунної систем організму месенджеровими молекулами та їх рецепторами. Зважаючи на це, визначення функціонального стану рецепторного апарату найбільш лабільної у функціональному відношенні субпопуляції «активних» Т-лімфоцитів, зокрема їх рецепції до катехоламінів, має бути доцільним як з теоретичних позицій — з'ясування механізмів залучення нейроімунотуляції до формування резистентності організму до дії стресових подразників, так і з по-

зицій клінічної патофізіології — визначення індикаторних перемінних індивідуальної специфічної реактивності організму (ISR) до дії стресових чинників з метою впровадження адекватних патогенетично-орієнтованих заходів впливу на адаптаційні механізми імунного гомеостазу.

На підставі отриманих результатів можна зробити такі висновки:

1. Динаміка адренорецепції найбільш лабільної у функціональному відношенні субпопуляції «активних» Т-лімфоцитів протягом розвитку опікової хвороби відображає особливості індивідуальної імунологічної реактивності організму до дії стресового чинника.

2. Наявність початкової активації симпатoadреналової системи зі зниженням її активації при подальшому розвитку стресіндукованого патологічного процесу зумовлює адекватну адаптацію організму до дії стресового чинника: I тип динаміки адренорецепції «активних» Т-лімфоцитів (незначна кількість ускладнень і тяжких наслідків опікової травми ока).

3. В разі уповільненої за часом активації симпатoadреналової системи з наявністю довготривалої її активності на високому рівні виявлялися виражені ознаки набутого імунодефіциту: II тип динаміки адренорецепції «активних» Т-лімфоцитів (тяжкий клінічний перебіг і наслідки опікової травми ока).

4. Визначення рівня адренорецепції «активних» Т-лімфоцитів як індикаторної змінної, що характеризує індивідуальну імунологічну реактивність організму на дію стресового чинника, має суттєве практичне значення для прогнозування клінічного перебігу стресіндукованих патологічних процесів і для розробки адекватних заходів впливу на адаптаційні механізми імунного гомеостазу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Горго Ю. П. Психофізіологія. — К., МАУП, 1999. — С. 31-36.
2. Саши М. Р., Никитюк Д. Б. Имунная система, стресс и иммунодефицит. — М.: АПП «Джангар», 2000. — 184 с.
3. Вейтль Д., Хамм А. Клиническая психология / 2-е изд. под ред. М. Перре и У. Бауманна. — СПб.: Питер, 2000. — С. 266-277.
4. Дегтяренко Т. В., Макулькин Р. Ф. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность. — Одесса, 1997. — Т. I. — с. 3-16; 58-73. — Т. II. — с. 80-98.
5. Дегтяренко Т. В., Чаланова Р. I., Богданова О. В. Спосіб визначення ступеня опікового стресу. Рішення про видачу деклараційного патенту на винахід № 2003021347 від 14.02.03.
6. Дегтяренко Т. В., Чаланова Р. I. Імунореактивність організму у хворих з опіками очей тяжких ступенів // Одес. мед. журн. — 2002. — № 6. — С. 45-49.

УДК 617.7-001.17-06:612.176

Т. В. Дегтяренко, Р. І. Чаланова

### АДРЕНЕРГІЧНА ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ДО ДІЇ СТРЕСОРНОГО ЧИННИКА

Отримані результати клініко-імунологічних і офтальмологічних досліджень, проведених у 63 хворих у різні терміни розвитку опікової хвороби очей, свідчать про наявність різноспрямованих зрушень в адренергічних механізмах імунного гомеостазу протягом розгортання стресіндукованого патологічного процесу. Зазначено, що динаміка рівня адренорецепції «активних» Т-лімфоцитів відображає особливості індивідуальної імунологічної реактивності організму хворих у відповідь на дію стресового чинника. Наявність початкової активації симпатoadреналової системи зі зниженням її активації при подальшому розвитку стресіндукованого патологічного процесу зумовлює адекватну адаптацію організму до дії стресорного чинника з незначною кількістю ускладнень і тяжких наслідків опікової травми ока (I тип динаміки). Уповільнена за часом активація симпатoadреналової системи з наявністю довготривалої її активності на високому рівні виявляє виражені ознаки набутого імунodefіциту, значний ступінь аутосенсibiлізації до уражених тканин ока і тяжкі наслідки опікової хвороби (II тип динаміки).

**Ключові слова:** опіки очей, стрес, індивідуальна імунологічна реактивність організму.

UDC 617.7-001.17-06:612.176

T. V. Degtyarenko, R. I. Chalanova

### ADRENERGETIC IMMUNOLOGIC REACTIVITY OF THE HUMAN ORGANISM TO THE STRESS ACTION

The received results of clinic-immunologic and ophthalmological investigations in 63 patients, have shown the changes of adrenergetic mechanisms of immunal homeostasis during developed stress-induced pathologic process.

It is established, that the dynamic of "active" T-lymphocytes reflects the peculiarities of individual immunologic reaction of the patient's organism to the stress.

Begining activation of symphatho-adrenal system with the next its activation reducing during development of stress-induced pathologic process is corresponded to identical organism adaptation to the stress action with more conducive course of the eye burn (1st type of dynamic).

The delayed activation with its long activity at the high level was accompanied by acquired immunodeficit (high degree) of the organism autosensibilization to the damaged tissue of the eye and hard complications of the eye burn (2nd type of dynamic).

**Key words:** eye burns, stress, individual immunologic reactivity of the organism.

УДК 616.37-002.1:092.9+557.146.1

В. М. Демидов, *д-р мед. наук, проф.*,

С. М. Демидов, *канд. мед. наук*

## РОЛЬ ЕНДОГЕННОГО ОКИСУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ У ЩУРІВ

*Одеський державний медичний університет*

Ураження підшлункової залози (ПЗ), їх точна та своєчасна діагностика, розробка та удосконалення нових діагностичних методів при цих захворюваннях, вдосконалення методик комплексного лікування з урахуванням патогенетичних аспектів захворювання — все це є суттєвою проблемою, розв'язання якої має важливе значення не тільки з медичної, а й з економічної та соціальної точки зору [1–5]. Лікування хворих із гострими та хроніч-

ними формами панкреатиту, залишається складною й тяжкою проблемою ургентної хірургії [1; 2; 6; 7].

Сьогодні цей факт підтверджується як неухильно зростаючою захворюваністю, так і стабільно високими показниками летальності, частоти гнійно-септичних та інших фатальних ускладнень панкреонекрозу [3; 8]. Високі показники летальності при гострих панкреатитах (ГП), велика кількість ускладнень при кон-

сервативному лікуванні цього захворювання пов'язані з незадовільними результатами комплексного лікування хворих на ГП, що, в свою чергу, пояснюється недостатніми даними про патогенез цього захворювання. Актуальною проблемою сучасної панкреатології є вивчення та аналіз патогенезу запальних процесів, що уражують паренхіму ПЗ, розробка нових методів фармакологічної корекції цього захворювання.

Відомо, що окис азоту (NO) безперервно синтезується ферментативним шляхом в організмі людини та тварин, виконуючи при цьому функцію одного з універсальних регуляторів метаболізму [9; 10]. Майже 10 років тому британським журналом "Science" зазначено молекулу було оголошено «молекулою року» [11]. Окрім регуляції фізіологічних функцій організму: регуляції тону судин як адреноблокатора, гальмування агрегації тромбоцитів та їх адгезії на стінках судин, регуляції синаптичної передачі нервового імпульсу, активації та/або пригнічення активності багатьох білків і ферментів та ін. [12], — відомою є роль NO в опосередкуванні гострих запальних реакцій [13]. Відмічено, що активовані макрофаги продукують NO [14]. Доведено, що цитостатичні та цитотоксичні ефекти макрофагів у разі запалення здійснюються через NO шляхом активації NO-синтази, котра перетворює аргінін у NO [13; 15].

Синтезований окис азоту у разі гострого запалення сприяє розвитку вазодилатації (частіше всього локальної), локальному ураженню паренхіми запаленого органа та його подальшій ішемії [16]. Ці властивості NO також сприяють розвитку гострого запального ураження паренхіми підшлункової залози. Отже, поштовхом для проведення нашого дослідження були два фактори: перший — за умов гострого запалення підшлункової залози послідовно розвиваються всі стадії запальної реакції і через активацію макрофагів синтезується окис азоту; і другий — однаковість патологічних ефектів NO та клінічних ознак гострого панкреатиту. Таким чином, метою нашої роботи було дослідження патогенетичної ролі окису азоту у механізмах розвитку гострого панкреатиту в експерименті.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 200–250 г, годування яких здійснювалося за стандартною дієтою. Щурам було забезпечено вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах з природною 12-годинною зміною світла та темряви. Ці дослідження виконували з дотриманням вимог, що передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.

Гострий експериментальний панкреатит (ГЕП) у щурів відтворювали через травматичне ураження паренхіми ПЗ після розтину черевної порожнини [2]. Утворили такі дослідні групи: 1) контрольна група (n=12), тваринам якої виконували тільки лапаротомію; 2) тварини із ГЕП (n=12); 3) тварини із ГЕП, котрим попередньо вводили NG-нітро-L-аргінін дозою 10 мг/кг (n=10) та 4) тварини із ГЕП, котрим попередньо вводили NG-нітро-L-аргінін дозою 20 мг/кг (n=10). Інгібітор NO-синтази — NG-нітро-L-аргінін — розчиняли у 0,9%-му фізіологічному розчині безпосередньо перед застосуванням і вводили щурам внутрішньочеревно дозою 10 та 20 мг/кг за 30 хв до відтворення ГЕП.

На 3-тю добу перебігу ГЕП після евтаназії тварин (передозування етаміналу натрію) в їх сироватці крові визначали такі показники: а) суму метаболітів NO — нітритів (NO<sub>2</sub>) і нітратів (NO<sub>3</sub>) (оскільки NO<sub>2</sub> є нестійким аніоном і легко окислюється до NO<sub>3</sub>, для визначення суми метаболітів ми відновляли нітрат-іон за допомогою металічного кадмію, імпрегнованого міддю, до нітрит-іона, вміст якого визначали за допомогою реактиву

Грейса [17]); б) активність протеолітичних ферментів за стандартними методиками; в) об'єм та вагу асцитичної речовини шляхом її абсорбції попередньо зваженими губками (при цьому вважали одиницю об'єму асцитичної речовини рівною такій самій одиниці води); г) макроскопічну патологію та гістологічні порушення паренхіми підшлункової залози за балами (детальніше ця методика описана в роботі [3]); д) концентрацію цитокінів — фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП-α) та інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1β) — методом ензимозв'язаного імуносорбентного аналізу (ELISA тест).

Отримані дані обраховувалися статистично за допомогою програми статистичного аналізу "Statgraph" із вживанням критерію двоваріантної АНОВИ. За умов нерівномірного розподілу ознак вірогідність визначали за допомогою непараметричного тесту Крушквал — Валіса. За критерій вірогідності обирали P<0,05.

## Результати дослідження та їх обговорення

### 1. Зміни вмісту ендогенного азоту

У щурів контрольної групи вміст у крові нітратів/нітритів становив 4,69±0,41 мкмоль/л (рис. 1). За умов формування ГЕП досліджуваний показник у крові щурів збільшився на 88 % (P<0,001). При застосуванні NG-нітро-L-аргініну (10 мг/кг) вміст у крові нітратів/нітритів становив 7,03±0,82 мкмоль/л, що було на 21 % менше за такий самий показник у крові щурів із ГЕП. За умов блокади синтезу NO-синтази вживанням NG-нітро-L-аргініну дозою 20 мг/кг вміст досліджуваних речовин у крові щурів становив 5,57±0,61 мкмоль/л, що було на 34 % менше за такий самий показник у крові щурів із ГЕП (P<0,05) (див. рис. 1).

### 2. Зміни активності протеолітичних ферментів

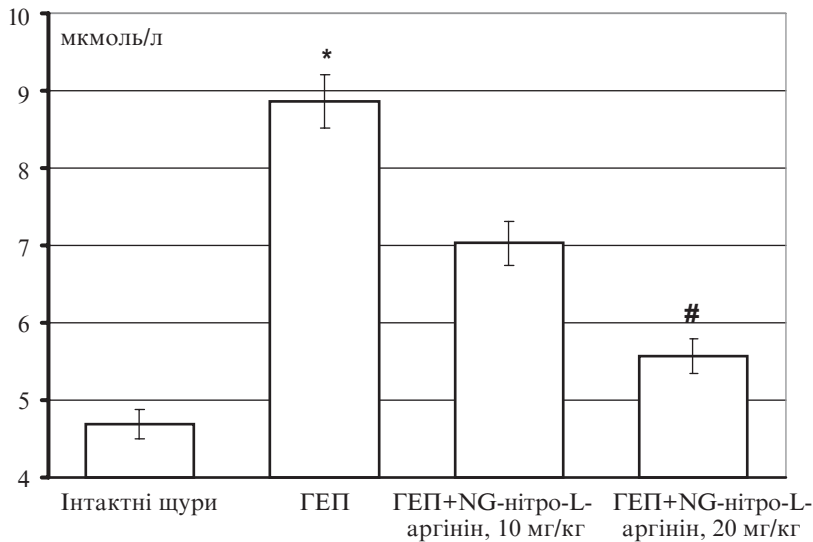


Рис. 1. Зміни вмісту нітритів/нітратів у крові щурів із гострим експериментальним панкреатитом

За віссю ординат — вміст нітритів/нітратів, мкмоль/л.

За віссю абсцис — досліджуваний показник у застосованих дослідних групах щурів.

Примітка. \* —  $P < 0,001$  — вірогідні відмінності відносно таких значень у інтактних щурів (критерій АНОВА + Ньюман-Куллз);

# —  $P < 0,05$  — вірогідні відмінності порівняно з такими значеннями у щурів із ГЕП (критерій АНОВА + Ньюман-Куллз).

Формування ГЕП супроводжувалося суттєвим зростанням активності трипсину (у 10 разів;  $P < 0,001$ ), амілази (у 2 рази;  $P < 0,001$ ) та ліпази (у 1,5 разу;  $P < 0,01$ ) у сироватці крові щурів. При цьому в крові тварин із ГЕП у 1,5 разу ( $P < 0,001$ ) знизилася активність інгібітора трипсину (табл. 1). Застосування NG-нітро-L-аргініну (10 мг/кг) спричинило зниження активності трипсину (на 44 %;  $P < 0,05$ ) відповідно такого ж показника в групі щурів із ГЕП. За умов попереднього введення інгібітора NO-синтази вдвічі більшою дозою відбувалася практично повна нормалізація показників, які досліджувалися відносно аналогічних даних, що були отримані у щурів із ГЕП (див. табл. 1).

3. Зміни макроскопічних та морфологічних показників функціонального стану підшлункової залози

У щурів із ГЕП розвивався набряк, були виражені геморагії, відмічалася значне накопичення асцитичної рідини та ін. (табл. 2). Попереднє застосування NG-нітро-L-аргініну

(20 мг/кг) сприяло зменшенню показників набряку, геморагії, жирового некрозу підшлункової залози, а також об'єму асцитичної рідини відносно таких самих показників у щурів із ГЕП ( $P < 0,05$ ). З-поміж гістологічних показників у щурів із ГЕП суттєво змінювалися показники набряку, судинних порушень, а також запалення, бо саме на нормалізацію вказаних гістологічних показників вплинуло попереднє введення інгібітора NO-синтази максимальною дозою. При цьому вираженість зазначених макро- та мікроскопічних показників суттєво ( $P < 0,05$ ) відрізнялася від таких у щурів із ГЕП, котрим NG-нітро-L-аргінін вводили дозою 10 мг/кг (див. табл. 2).

4. Зміни концентрації прозапальних цитокінів

У сироватці крові щурів із ГЕП триває значне (в 48 разів;  $P < 0,001$ ) зростання концентрації ФНП- $\alpha$  (рис. 2, а). При введенні інгібітора NO-синтази досліджувані показники в сироватці крові щурів із ГЕП суттєво не змінювалися. Крім того, концентрація іншого виду цитокінів — ІЛ-1 $\beta$  в си-

роватці крові щурів із ГЕП становить  $74,3 \pm 4,7$  нг/мл, що в 35 разів перевищує аналогічний контрольний показник ( $P < 0,001$ ; рис. 2, б). За умов попереднього введення NG-нітро-L-аргініну в обох дозах величина, що досліджується, змінюється у межах 2–6 % ( $P > 0,05$ ).

Таким чином, на прикладі визначення кількох специфічних для експериментального гострого ураження паренхіми підшлункової залози тестів ми показали важливе значення блокування синтезу окису азоту для нівелювання симптомів патологічного стану. Так, у разі попереднього введення NG-нітро-L-аргініну нормалізувалася протеолітична активність підшлункової залози, а також набули норми макрота мікроскопічні показники, що характеризують функціональний стан підшлункової залози. При цьому слід наголосити на залежності ефекту блокатора NO-синтази від дози. Отже, попереднє застосування інгібітора ключового ферменту синтезу окису азоту суттєво поліпшує перебіг експериментального панкреатиту у щурів.

Щодо ферменту синтезу NO — NO-синтази, слід зазначити, що в механізмах формування даної моделі ГЕП бере участь найбільш «агресивний» різновид цього ферменту — його індуктивна форма [18; 19]. Синтезований нею окис азоту опосередковує розвиток численних патологічних станів в організмі людини, причому йдеться про гіперактивацію цього ферменту при захворюваннях імунної та травної системи, патології серцево-судинної системи, злоякісних новоутвореннях, гострих та хронічних запальних реакціях тощо [9; 12; 19]. Цитотоксичні ефекти NO при запаленні пояснюються збільшенням кількості пептиду, асоційованого з геном кальцитоніну, котрий є cAMP-залежним су-

динорозширювальним агентом [20]. Гіперактивація індуктивної форми NO-синтази та надмірна продукція NO в м'язах судинної оболонки можуть спричинити досить тяжкі наслідки через розслаблення тонусу судин, зменшення системного артеріального тиску та розвиток зрушень кровопостачання. Важливо те, що зазначені симптоми є патогномонічними для гострого панкреатиту. У зв'язку з цим слід також зазначити, що показаною є здатність продукції NO активованими макрофагами, і синтезований при цьому окис азоту повністю імітує дію активованих макрофагів на клітини-мішені.

Нами також виявлено зрос-

тання вмісту нітратів та нітритів у крові щурів за умов ГЕП. Відомо, що зростання вмісту ендogenous нітратів та нітритів є одним із симптомом комплексів гострого запалення. Відомо, що нітрати та нітрити виникають при окисленні відновлених форм азоту, впродовж цієї реакції як проміжний продукт може виникати NO [15].

Крім того, в останніх дослідженнях показано, що окис азоту може відкладатися у двох різних клітинних депо у вигляді динітрозольних комплексів заліза та нітрозотіолів. Вивільнятися з них NO може з різною кінетикою у відповідь на численні та різноманітні стимули. Усі перелічені особ-

ливості становлять унікальні можливості для регуляції всього синтезу NO, а також створюють передумови для регуляції окисом азоту фізіологічних функцій організму [9]. Це узгоджується з висновками авторів [21], які показали, що синтезований конститутивною формою NO є ендотелін-розслаблювальним фактором і регулює активність екзокринної та ендокринної частини підшлункової залози на зразок активності нехолінергічного та/або неадренергічного медіатора. Виявлено, що синтезований конститутивною формою NO-синтази NO сприяє розвитку захисної дії на гастроінтестинальний тракт [22] через протизапальну дію та

Таблиця 1

**Вплив NG-нітро-L-аргініну на концентрацію протеолітичних ферментів у сироватці крові щурів із гострим експериментальним панкреатитом**

Показники, що вивчаються	Трипсин, нмоль/с. л.	Інгібітор трипсину, мкмоль/с. л.	Амілаза, г/ч. л.	Ліпаза, мкмоль/с. л.
Групи щурів				
Контроль (хибно оперовані щури), n=12	32,7±5,2	10,1±0,4	995,9±64,5	572,9±62,7
ГЕП, n=12	326,8±41,6***	7,4±0,4***	1994,1±129,4***	885,7±71,8**
NG-нітро-L-аргінін (10 мг/кг) + ГЕП, n=10	183,6±52,1***#	8,1±0,5**	1638,3±142,1***	739,8±64,5
NG-нітро-L-аргінін (20 мг/кг) + ГЕП, n=10	61,4±7,6***###	9,2±0,6#	1362,5±119,8*##	662,7±68,3#

Примітка. \* — P<0,05; \*\* — P<0,01; \*\*\* — P<0,001 — вірогідні відмінності порівняно з контрольними показниками (критерій АНОВА); # — P<0,05; ## — P<0,01; ### — P<0,001 — вірогідні відмінності порівняно з такими показниками в групі щурів із ГЕП (критерій АНОВА).

Таблиця 2

**Вплив NG-нітро-L-аргініну на макроскопічні та морфологічні показники підшлункової залози щурів із гострим експериментальним панкреатитом, M±m**

Показники, які вивчаються	ГЕП, n=12	NG-нітро-L-аргінін (10 мг/кг) + ГЕП, n=10	NG-нітро-L-аргінін (20 мг/кг) + ГЕП, n=10
Набряк підшлункової залози	2,75±0,24	2,36±0,19	1,79±0,16**#
Геморагії підшлункової залози	2,51±0,21	2,11±0,18	1,26±0,22***#
Жировий некроз підшлункової залози	2,95±0,16	2,71±0,11	2,02±0,11***###
Асцит, мл	7,4±1,7	4,3±1,1	2,7±0,8*
Набряк	0,73±0,12	0,32±0,07*	0,12±0,02***##
Судинні порушення	0,85±0,15	0,66±0,10	0,31±0,05***##
Запалення	0,79±0,13	0,51±0,11	0,41±0,09*
Ацинарний некроз	1,01±0,27	0,94±0,17	0,89±0,14
Кальцифікати	0,11±0,06	0,15±0,05	0,16±0,03
Жировий некроз	0,21±0,07	0,17±0,09	0,14±0,09

Примітка. \* — P<0,05; \*\* — P<0,01; \*\*\* — P<0,001 — вірогідні відмінності порівняно з контрольними показниками у групі щурів із ГЕП (критерій АНОВА). # — P<0,05; ## — P<0,01; ### — P<0,001 — вірогідні відмінності порівняно з такими показниками у групі щурів із ГЕП, котрим вводили NG-нітро-L-аргінін дозою 10 мг/кг (критерій АНОВА).

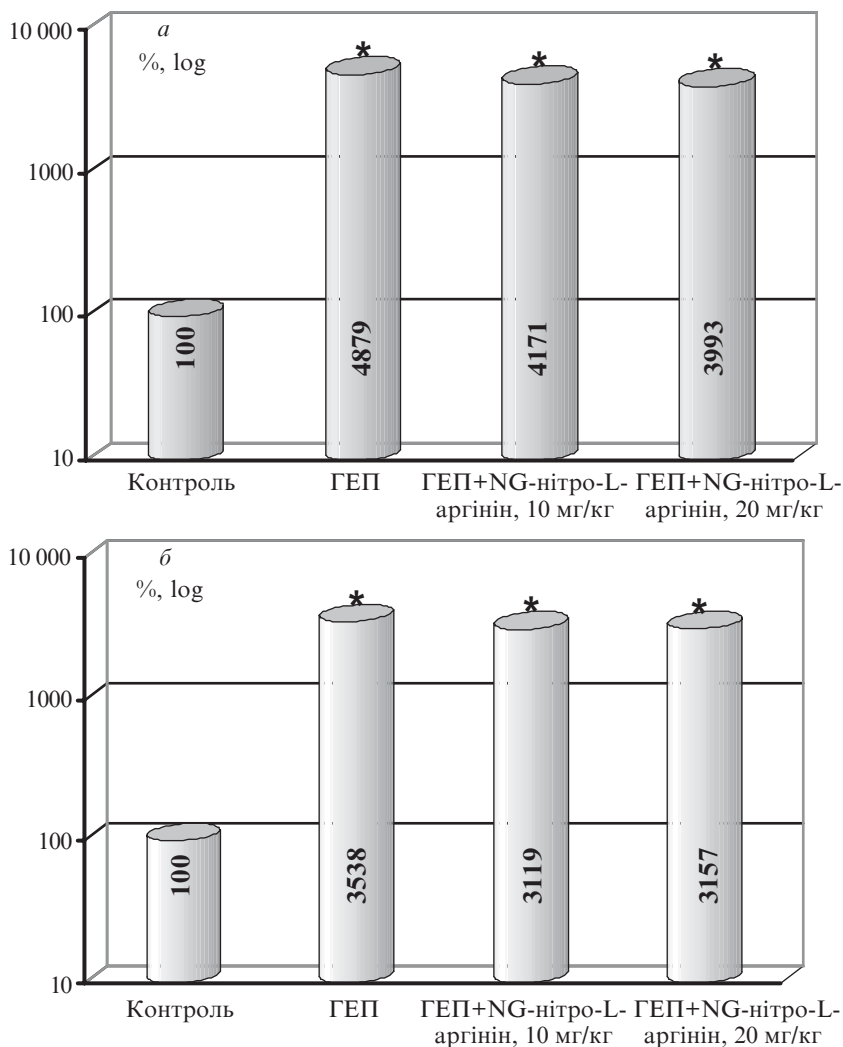


Рис. 2. Вплив NG-нітро-L-аргініну на зміни концентрації ФНП- $\alpha$  (а) та ІЛ-1- $\beta$  (б) у сироватці крові щурів із ГЕП. Дані подані у % (логарифмічна залежність) відносно досліджуваних показників у контрольних щурів, яких було прийнято за 100 %.

Примітка. \* —  $P < 0,001$  — вірогідні відмінності відносно таких значень у інтактних щурів (критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

прискорення епітелізації слизового шару органів травного тракту.

На увагу заслуговує інша група результатів, в котрій ми показали, по-перше, суттєве зростання концентрації ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1- $\beta$  у сироватці крові щурів із ГЕП та, по-друге, — відсутність змін досліджуваних показників при введенні блокатора синтезу NO. Цікавим та досить суперечливим є обговорення проблеми: первинною чи вторинною є цитотоксична дія NO? Враховуючи наші дані [23; 24], а також результати спостережень [25], припустимо, що дія NO в опосередкуванні запальних ре-

акцій є вторинною, оскільки саме численні біологічні субстанції, наприклад, ІЛ-1- $\beta$ , інтерферон- $\alpha$ , ФНП- $\alpha$ , ліпополісахариди грамнегативних бактерій тощо прискорюють синтез та підвищують активність ключового ферменту синтезу NO. Саме через вторинність патофізіологічних та патобіохімічних ефектів NO по відношенню щонайменше до системи прозапальних цитокінів, на нашу думку, пояснюється відсутність впливу блокування синтезу окису азоту на зменшення концентрації ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1- $\beta$  у щурів при експериментальному панкреатиті.

Таким чином, на підставі проведених експериментальних досліджень можна зробити висновок, що NO є одним із найважливіших ключових медіаторів та/або кінцевих ефекторів опосередкування патологічних ефектів за умов гострого запального ураження паренхіми підшлункової залози. Так, блокування ефектів NO є експериментальним обґрунтуванням можливості клінічної апробації ефектів речовин-інгібіторів індуктивної форми NO-синтази з профілактичною метою для попередження загрозливих життю ускладнень та тяжких форм перебігу гострого панкреатиту.

Але величезний інтерес на перспективу NO з боку представників практичної та теоретичної медицини має певні обмеження. Багатогранність та різноспрямованість функцій окису азоту робить мінімальним можливий цілеспрямований терапевтичний вплив на організм через небезпеку розвитку побічних реакцій та ускладнень. Отже, перспектива подальшого дослідження цієї проблеми може бути такою: 1) тестування засобів, що безпосередньо впливають на вміст NO; 2) застосування засобів, котрі блокують активність NO-синтази; 3) вживання препаратів-блокаторів індукції NO-синтази.

### Висновки

Дослідження регуляторних впливів, вивчення механізмів утворення та інактивації NO є досить перспективним напрямком клініко-експериментальних досліджень не тільки для гастроентерології/панкреатології, але й для кардіології, неврології, діабетології, трансплантології, сексології та інших галузей.

На основі наших досліджень і даних інших авторів можна констатувати, що роль NO в розвитку запальних реакцій є вторинною через акти-



вацію NO-синтази прозапальними інтерлейкінами.

В цьому аспекті є перспективним напрямком обмеження гіперпродукції NO інгібіторами NO-синтази.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Дегтярева И. И. Панкреатит. — К.: Здоров'я, 1992. — 168 с.
2. Демидов В. М., Синовець О. А., Лапшин Д. Є. Застосування ліпосомального сандостатину в комплексному патогенетичному лікуванні гострого панкреатиту // Вісн. мор. медицини. — 1999. — № 2. — С. 82-84.
3. 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.
4. Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis / K. Tsai, S. S. Wang, T. S. Chen et al. // Gut. — 1998. — Vol. 42, N 6. — P. 850-855.
5. Oxidative stress changes in L-arginine-induced pancreatitis in rats / I. S. Z. Varga, B. Matkovic, L. Czako et al. // Pancreas. — 1997. — Vol. 14. — P. 355-359.
6. Баярмаа Н., Охлобыстин А. В., Ивашкин В. Т. Новые возможности ферментной терапии хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2000. — Т. 10, № 2. — С. 54-57.
7. Применение сандостатина в комплексном лечении острого панкреатита и его осложнений / В. Ф. Саенко, В. И. Лупальцов, Г. Ф. Бабенков и др. // Клини. хирургия. — 1999. — № 10. — С. 5-7.
8. Лищенко А. Н. Гнойно-некротические осложнения деструктивного панкреатита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1994. — 46 с.
9. Ивашкин В. Т., Дранкина О. М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2000. — Т. 10, № 4. — С. 16-21.
10. A mechanistic analysis of nitric oxide-induced cellular toxicity / S. Burney, S. Tamir, A. Gal, S. R. Tannenbaum // NITRIC OXIDE: Biology and chemistry. — 1997. — Vol. 1, N 2. — P. 130-144.
11. McCall T. B., Palmer R. M. J., Moncada S. Interleukin-8 inhibits the induction of nitric oxide synthase in rat peritoneal neutrophils // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1992. — Vol. 186. — P. 2.
12. Immunohistochemistry in the identification of nitric oxide synthase isoenzymes in myocardial infarction / S. M. Wildhirt, R. R. Dudek, H. Suzuki et al. // Cardiovasc. Res. 1995. — Vol. 29, N 4. — P. 526-531.
13. Moncada S., Higgs A. The L-arginine: nitric oxide pathway // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 2002-2012.
14. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule / J. B. Hibbs, R. R. Taintor, Z. Vavrin, E. M. Rachlin // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1988. — Vol. 157, N 1. — P. 87-94.
15. Недоснаев А. А. Биогенный NO в конкурентных отношениях // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 881-894.
16. The role of nitric oxide in the pancreatic blood flow response to caerulein / A. Satoh, T. Shimosegawa, T. Abe et al. // Pancreas. — 1994. — Vol. 9. — P. 574-579.
17. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids / L. C. Green, A. W. Davic, J. Golawski et al. // Anal. Biochem. — 1982. — Vol. 126, N 1. — P. 1138-1310.
18. Реутов В. П., Сорокина Е. Г. NO-синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 1029-1040.
19. Cho C. H. Current roles of nitric oxide on gastrointestinal disorders // J. Physiol. (Paris). — 2001. — Vol. 95. — P. 253-256.
20. Dudek R. R., Conforfo A., Bing R. J. Lysophosphatidylcholine-induced vascular relaxation of cGMF are mediated by endothelium-derived factor // Biol. Medicine. — 1993. — Vol. 203, N 4. — P. 474-479.
21. Holst J. J., Rasmussen T. N., Schmidt P. Role of nitric oxide in neurally induced pancreatic exocrine secretion in pigs // Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 266 — P. 206-213.
22. Wallace J. L., Miller M. J. S. Nitric oxide in mucosal defence: a little goes a long way // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119. — P. 512-520.
23. Лобенко А. О., Демидов В. М., Демидов С. М. NO-опосередковані механізми експериментального панкреатиту // Журн. АМН України. — 2002. — Т. 8, № 2. — С. 385-393.
24. Демидов В. М., Лупанов К. В., Розумна С. М. Роль ендогенного окислу азоту в патогенезі периферичної полінейропатії при цукровому діабеті у щурів // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 1. — С. 30-33.
25. Cetkovic-Cvrlje M., Eizirik D. L. TNF-alpha and IFN-gamma potentiate the deleterious effects of IL-1 beta on mouse pancreatic islets mainly via generation of nitric oxide // Cytokine. — 1994. — Vol. 6, N 4. — P. 399-406.

УДК 616.37-002.1:092.9+557.146.1

В. М. Демидов, С. М. Демидов

#### РОЛЬ ЕНДОГЕННОГО ОКИСУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ У ЩУРІВ

У дослідях на щурах вивчали особливості моделі гострого панкреатиту, який відтворювали через травматичне ураження паренхіми підшлункової залози. Вивчали зміни вмісту азотвмісних компонентів крові, активність протеолітичних ферментів у сироватці крові, об'єм та вагу асцитичної речовини, макро- та мікроскопічну патологію, а також концентрацію фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1 $\beta$ ) на фоні попереднього застосування NG-нітро-L-аргініну. Виявлені накопичення вмісту азотвмісних компонентів крові, ферментативні зрушення в сироватці крові, патологія макро- та мікроскопічних показників усуваються за умови попереднього застосування NG-нітро-L-аргініну (20 мг/кг). Виявлено суттєве зростання концентрації ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ , котрі залишалися незмінними при введенні інгібітора NO-синтази. Автори довели важливе значення системи ендогенного окислу азоту в патогенезі гострого експериментального панкреатиту.

**Ключові слова:** експериментальний панкреатит, окис азоту, нітрати, нітрити, NO-синтаза, NG-нітро-L-аргінін.

UDC 616.37-002.1:092.9+557.146.1

V. M. Demidov, S. M. Demidov

#### ENDOGENOUS NITRIC OXIDE PATHOGENETICAL ROLE IN THE ACUTE PANCREATITIS IN RATS

Acute experimental pancreatitis development peculiarities were studied on the pancreatic gland traumatically-induced model of the disease in rats. Blood nitric-containing substances content, plasma proteolytic enzymes activity, ascitic fluid volume and weight, macro- and histological pathology as well as plasma tumour necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 (IL-1 $\beta$ ) were investigated on the background of the NG-nitro-L-arginin preliminary administration. NG-nitro-L-arginin (20 mg/kg) injection lead to blood nitric-containing substances content decreasing, plasma enzymes deteriorations, pancreatic macro- and microindices disappearing. Plasma TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  levels were significantly increased in rats with experimental pancreatitis which failed to change after NO-synthase inhibitor administration. Thus, authors proved the endogenous nitric oxide system important role in acute experimental pancreatitis pathogenesis.

**Key words:** experimental pancreatitis, nitric oxide, nitrate, nitrite, NO-synthase, NG-nitro-L-arginin.

## РОЛЬ НЕСПРИЯТЛИВИХ УМОВ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА ГЛИБОКИХ ВУГІЛЬНИХ ШАХТ У ПАТОГЕНЕЗІ ТЯЖКОЇ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ У ШАХТАРІВ

*Донецький державний медичний університет ім. М. Горького*

Показники травматизму у вугільній промисловості порівняно з будь-якою іншою галуззю народного господарства залишаються більш високими як за частотою, так і за тяжкістю, в тому числі і за частотою летальних наслідків [1–4]. Високому травматизму у вугледобуванні сприяють незадовільні гірничо-геологічні та санітарно-гігієнічні фактори гірських виробництв, переважання частки важкої фізичної праці, порушення техніки безпеки, застаріле обладнання [4].

З медичної точки зору багато питань травматизму на вугільних шахтах вивчені недостатньо і потребують подальших розробок. Мало вивчений вплив несприятливих факторів вугільного виробництва на перебіг травматичної хвороби у шахтарів. Дослідники зазначають, що травма, отримана в умовах глибоких вугільних шахт (глибина перевищує 1000 м), перебігає тяжче, ніж аналогічна за тяжкістю, отримана на поверхні [1; 2].

Метою дослідження було визначення причини несприятливого перебігу травматичної хвороби у шахтарів в умовах глибоких вугільних шахт.

### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети дослідження вивчалися клінічний стан і параметри біохімічного статусу на різних етапах транспортування потерпілих. У динаміці в них вимірювали

величину АТ, ЧСС, відмічали колір шкіри і слизових, вираженість больової реакції і т. ін. Усі потерпілі мали тяжку сполучену травму опорно-рухового апарату, що супроводжувалася травматичним шоком 1–3-го ступеня (n=26). Черепно-мозкова травма поєднувалася з множинними переломами таза у 18 осіб, з переломами довгих трубчастих кісток — у 8. Параметри біохімічного статусу травмованих шахтарів порівнювали з аналогічними показниками крові донорів (практично здорових людей) (n=10), а також шахтарів, які благополучно відпрацювали зміну (n=15). У потерпілих перше взяття крові з вени здійснювали під час первинного обстеження і паралельно з початком лікування (знеболюванням, іммобілізацією, внутрішньовенним введенням інфузійних розчинів). Вдруге кров брали відразу ж після підйому потерпілого на поверхню. Втретє — в санпропускнику стаціонару. У середньому інтервал взяття крові на цих етапах дорівнював 30 хв. За віком пацієнти усіх груп були однакові ( $X=32,6 \pm 4,5$  року).

За допомогою біохімічного аналізатора “Kone Progress Plus” (Фінляндія) визначали в плазмі крові концентрацію електролітів ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ ), загального білка (ЗБ), низькомолекулярних метаболітів — тригліцеридів (ТГ), загального білірубину (Бр), холестерину (Хл), малонового діальдегіду

(МДА), дієнових кон’югат (ДК), сечовини (С), глюкози (Г), креатиніну (К), сечової кислоти (СК) і рівня середніх молекул (СМ). За допомогою обладнання і реактивів фірми “Helena” (Франція) і денситометра “Progress-24-Visa” вивчали склад електрофоретичних фракцій білка і ліпопротеїдів. Вимірювали також активність ферментів: альфа-амілази (А-АМ), аспарагінамінотрансферази (АсТ), аланін-амінотрансферази (АлТ), кислотої фосфатази (КФ), лужної фосфатази (ЛФ), гаммаглутамілтранспептидази (ГГТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), рибонуклеази (РНК-ази), дезоксирибонуклеази (ДНК-ази), креатинінкінази (КК), катепсину Д (КД).

### Результати дослідження та їх обговорення

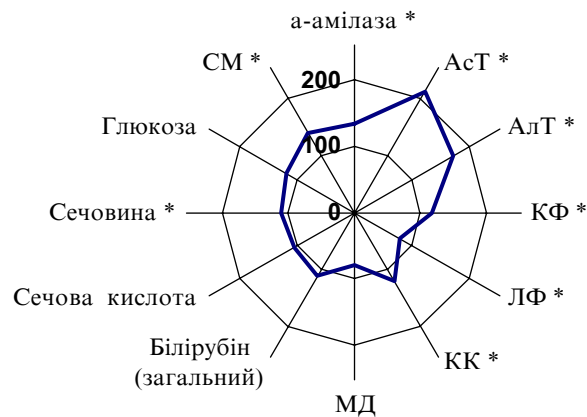
Результати дослідження біохімічної картини крові у обстежених подано на рисунку.

За 100 % приймали дані, які були отримані у донорів крові.

Показники крові у людей, які відпрацювали зміну в шахті, відрізнялися від ідентичних параметрів крові донорів. У шахтарів були виражені зрушення електролітів, зокрема іонів калію. Гіперкаліємія свідчила про збереження м’язової збудливості. Деяке зниження іонів кальцію і натрію свідчило про втрату цих іонів внаслідок посиленого потовиділення. Фізичне навантаження також сприяло зміні проникності клітинних мембран з ви-



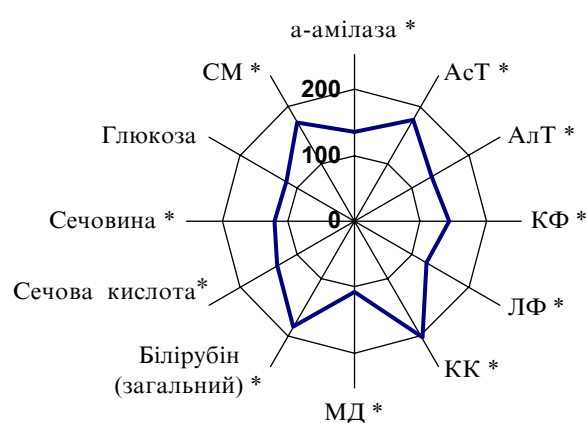
**Стрес від фізичного навантаження**



**Травма. При первинному обстеженні**



**Травма. Після підйому на поверхню**



**Травма. Санпропускник**

*Рисунок.* Зміна деяких біохімічних показників у плазмі крові при стресі та в динаміці транспортування потерпілих із шахтною травмою (%) порівняно із середніми даними донорів крові.

*Примітка:* \* — вірогідність відмінностей порівняно з показниками донорів крові ( $P < 0,05$ ); АсТ — аспарагінамінотрансфераза; АлТ — аланінамінотрансфераза; КФ — кисла фосфатаза; ЛФ — лужна фосфатаза; КК — креатинінкіназа; МД — малоновий діальдегід; СМ — середні молекули

вільненням у кровотік мікросомальних, мітохондріальних і лізосомальних ферментів.

Найбільше виділялися ферменти АлТ і АсТ. Їх концентрація підвищувалася в середньому на 25 і 42 % порівняно з даними контрольної групи хворих. У крові шахтарів дещо підвищеними були рівень креатиніну і сечовини, що також свідчило про інтенсивне фізичне навантаження. Рівень колоїдів плазми крові не змінювався. Всі параметри, які відрізнялися від показників крові контрольної групи пацієнтів, свідчили про розвиток стресової реакції у працюючих гірників.

Зміни в крові у потерпілих, які виявлялися відразу ж після травми і посилювалися протягом усього процесу евакуації

людей, свідчили про те, що у них розвивалася травматична хвороба.

Після травми гіперкаліємія збільшувалася, з'являлася гіпокальціємія. Вірогідно знижувалася концентрація загального білка. Підвищувалася активність більшості ферментів. Таке підвищення (в 1,5–2 рази) вказувало на те, що в кровотік потрапляли ферменти зі зруйнованих органів і тканин. Звертала на себе увагу концентрація «середніх молекул»: вона відразу ж після травми різко підвищувалася, потім дещо знижувалася після підйому потерпілих на поверхню шахти і повільно знов підвищувалася в санпропускнику стаціонару. Зазвичай до підйому на поверхню загальна тяжкість стану травмованих шахтарів

відповідала тяжкості травми. У деяких випадках вона була навіть меншою. Помірна гіпотензія, тахікардія, порівняно невисока кровотеча з ран, як правило, розцінювалися лікарями позитивно, як ознаки «компенсованого шоку». Однак після підйому потерпілих на поверхню їх стан обтяжувався. Нерідко цих змін лікарі-гірничорятувальники не помічали. Клініку тяжкого шоку спостерігали вже лікарі реанімаційних відділень, які приймали таких людей на лікування. Аналіз біохімічних параметрів крові, які змінюються в динаміці, показує, що, незважаючи на клініку замаскованої травматичної хвороби, ці параметри досить точно відображали справжню тяжкість стану потерпілих.

Зміни в організмі, пов'язані з декомпресією і зниженням температури зовнішнього середовища, на перших порах полегшували стан травмованих. У цьому періоді в периферичних тканинах відбувалося відновлення кровообігу. Декомпресія знімала підвищене навантаження на серце, що підтверджувалося зниженням рівня АсТ на 35 %, а АлТ — на 25 %. З нормалізацією кровотоку в периферичних тканинах відбувалося, очевидно, вимивання токсичних продуктів, що нагромадилися в цих тканинах раніше (внаслідок централізації кровообігу і впливу підвищеного барометричного тиску). У крові за рахунок інтоксикації знову спостерігалось зростання ферментативної активності, концентрації

«середніх молекул», низькомолекулярних сполук обміну (білірубину, сечової кислоти, креатиніну). На фоні ендогенної інтоксикації у потерпілих посилювалася тахікардія і знижувався артеріальний тиск.

Таким чином, біохімічні дослідження, проведені у шахтарів після інтенсивного фізичного навантаження і в динаміці після травми, показали, що фактори шахтного середовища і самого вугільного виробництва здатні викликати стрес і змінювати перебіг травматичної хвороби. Найбільшу патологічну роль у цьому процесі відіграє фактор зміни барометричного тиску — декомпресія. Вона сприяє вивільненню токсичних речовин із тканин і за рахунок токсемії обтяжує перебіг травматичної хвороби.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Золотухін С. Є. Травматична хвороба у шахтарів глибоких вугільних шахт Донбасу (особливості патогенезу та обґрунтування ефективної терапії): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Одеса, 2000. — 36 с.

2. Калинин О. Г. Лечение больных с политравмой в остром и раннем периодах травматической болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1992. — 43 с.

3. Оказание помощи пострадавшим в шахтах реанимационно-противошочковыми группами горноспасательных частей / А. Н. Лунев, В. И. Макарец, В. Ф. Шиян и др. // Оздоровление условий труда, оказание экстренной медицинской помощи на угольных шахтах: Тез. докл. Респ. науч. конф. — Донецк, 1985. — С. 9-10.

4. Неотложная медицинская помощь пострадавшим при авариях и катастрофах / Г. А. Можаяев, В. Н. Заболотный, О. П. Дьяконов, И. Р. Малыш. — К.: Здоров'я, 1995. — 272 с.

УДК 616-001.35

В. М. Єльський, С. Є. Золотухін, Ю. Я. Крюк

#### РОЛЬ НЕСПРИЯТЛИВИХ УМОВ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА ГЛИБОКИХ ВУГІЛЬНИХ ШАХТ У ПАТОГЕНЕЗІ ТЯЖКОЇ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ У ШАХТАРІВ

У потерпілих з тяжкою механічною травмою, отриманою в умовах глибоких вугільних шахт, проводили клінічне обстеження і взяття крові для подальшого біохімічного аналізу. Обстеження виконували на місці травми, після підйому на поверхню і в санпропускнику лікарні. Потерпілі доставлялися до стаціонару гірничорятувальною службою. Внаслідок дослідження було встановлено, що фактори зовнішнього середовища глибоких вугільних шахт змінюють клінічний перебіг травми і шоку. Високий барометричний тиск сприяє централізації кровообігу і посилює його при травмі. Внаслідок цього знижується крововтрата, однак одночасно збільшується навантаження на міокард і росте гіпоксія в тканинах периферичних органів. Декомпресія внаслідок підйому на поверхню відновлює порушений гіпербарією кровообіг. Вимивання з периферичних тканин токсичних продуктів метаболізму посилює тяжкість стану потерпілих. Клініка інтоксикації, як правило, розгортається на госпітальному етапі.

**Ключові слова:** глибокі вугільні шахти, тяжка механічна травма, інтоксикація.

UDC 616-001.35

V. M. Yelsky, S. Ye. Zolotukhin, Yu. Ja. Kryuk

#### ROLE OF UNFAVORABLE CONDITIONS OF AN EXTERNAL ENVIRONMENT OF DEEP COLLIERIES IN A PATHOGENESIS OF A SERIOUS MECHANICAL TRAUMA IN MINERS

In victims with heavy mechanical trauma, received in conditions of deep coal mine, it was conducted clinical inspection and blood drawing for consequent biochemical analysis. The inspection was carried out at the incident place, after lifting on the ground and at the sanitary inspection room of the hospital. The victims were delivered to the hospital by mine-rescue service. As a research result it was established, that the factors of external environment of deep coal mine change the clinical course of the trauma and shock. High barometric pressure favors centralization of the blood circulation and increases it by trauma. Therefore the loss of blood is decreased, however, simultaneously loading on myocardium increases and hypoxia in peripheral organs tissues increases. Decompression, as a result of lifting, restores the disturbed blood circulation. Washout of toxic metabolism products from peripheral tissues increases the severity of injury. An intoxication clinic, as a rule, displays itself at a hospital stage.

**Key words:** deep collieries, serious mechanical trauma, intoxication.

УДК 612.82:614.875:537.86

В. С. Белокрыничкий, канд. мед. наук

## ВЛИЯНИЕ СВЧ-ПОЛЯ НА ГОЛОВНОЙ МОЗГ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Одесский государственный медицинский университет

Сверхвысокочастотное (СВЧ) поле как один из экологических факторов электромагнитной

природы (ЭМП) привлекает внимание неврологов, гигиенистов, специалистов профпатологии.

Интенсивное внедрение в среду обитания источников электромагнитной природы

(РЛС, РТС и др.) в последние годы резко интенсифицировалось.

По данным гигиенистов, уровень ЭМ-излучений в населенных местах значительно превышает ради фон Земли и гигиенические нормативы [8]. По мнению этих авторов, «...Учение о биологических аспектах ЭМП — новая отрасль науки».

Цель нашей работы — в условиях эксперимента изучить динамику условных рефлексов, электрическую активность разных отделов подкорки некоторых анализаторов под влиянием СВЧ-поля.

### Материалы и методы исследований

Опыты проведены в хроническом эксперименте на двух беспородных собаках-самцах по схеме одновременной регистрации электрической активности ряда образований мозга и периферического нерва на фоне осуществления условно-рефлекторной деятельности [2]. В схеме задействовано два физиологических метода: метод электроэнцефалографии, позволяющий определить функциональное состояние мозга и метод условных рефлексов.

У животных вырабатывались условные рефлексы на звуковую раздражитель. На стук метронома 120 уд/мин силой 63 дБ ( $M^+$ ) животные поднимали правую заднюю лапу. На стук метронома 60 уд/мин силой 60 дБ ( $M^-$ ) животные, как правило, лапу не поднимали.

После стойкого упрочения рефлексов животным под тиопенталовым наркозом с помощью стереотаксического прибора по методикам Н. Н. Любимова и Л. Г. Трофимова [6] и В. Г. Филимонова [7] были вживлены электроды в глубинные структуры мозга и правый седалищный нерв. Пользовались координатами атласа мозга собаки О. С. Андрианова и Т. А. Меринг [1]. Изучали электрическую активность хвостового ядра,

внутреннего коленчатого тела, среднедорзального ядра, заднецентрального ядра, латеральной группы ядер ( $ltp$ ,  $lta$ ,  $lti$ ) таламуса, заднего столба свода, уздечки и седалищного нерва.

После неоднократной регистрации исходных данных в покое и при действии звуковых условных раздражителей ( $M^+$  и  $M^-$ ) собак подвергли общему воздействию СВЧ-поля с помощью терапевтического аппарата «ЛУЧ-58» (частота  $(2375 \pm 50)$  мГц, длина волны — 12,6 см); ППМ — 400 мВт/см<sup>2</sup>, однократно, в течение 4 ч. Аппарат работал в непрерывном режиме. Коэффициент паразитной мощности по частоте 50 Гц составлял от 2 до 10 %, максимальная выходная мощность генератора — 180 Вт.

Уровень интенсивности СВЧ-поля устанавливали с помощью прибора ПЗ-9 — измерителя плотности потока энергии (ППЭ), предназначенного для измерения ППЭ непрерывных и средних значений импульсно-модулированных излучений в диапазоне от 0,3 до 37,50 гГц, погрешность измерителя прибора не более  $\pm 30$  %.

Регистрация биопотенциалов изучаемых структур велась одновременно усилителем переменного тока с выходом на шлейфный осциллограф и дублировалась с выходом на прибор магнитной записи до облучения непосредственно (через 1–2 мин) после облучения и на 1, 4, 5, 6, 9, 10, 11-й дни восстановительного периода. После эксперимента животных выводили из опыта для гистологических исследований образований головного и спинного мозга, седалищных нервов.

Для определения характеристики биопотенциалов нерва и оценки реакций экспериментальных животных, кроме визуального анализа записей, использовали ряд статистических показателей (табл. 1).

Определяли:

1) частоту и амплитуду колебаний биопотенциалов;

2) изменение удельного веса участков повышенной биоэлектрической активности отдельных ядер по отношению к длительности действия звуковых условных раздражителей ( $M^+$  и  $M^-$ );

3) изменение степени корреляции колебаний биопотенциалов исследуемых образований мозга облученных СВЧ-полем животных.

Кончики отводящих электродов располагались в головке хвостатого ядра, внутреннем коленчатом теле, среднедорзальном ядре, заднецентрального ядра, латеральной группе ( $ltp$ ,  $lta$ ,  $lti$ ) ядер таламуса, заднем столбе свода, уздечке, которые относятся к разным анализаторам, и в правом седалищном нерве. Верификация гистологическая.

### Результаты исследований и их обсуждение

Изменения статистических показателей электрической активности седалищного нерва в период осуществления условно-рефлекторного ответа на действие условных раздражителей представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что кроме изменения среднего числа импульсов, сопутствующих появлению УР-ответа ( $\bar{N}$ ) и средних латентных периодов ( $\bar{\lambda}_1$ ,  $\bar{\lambda}_{II}$ ) изменяются и другие показатели функции нерва — средняя частота серии импульсов, сопутствующих началу ( $\bar{\nu}_1$ ) и окончанию ( $\bar{\nu}_{II}$ ) УР-ответа, среднее отношение суммарной длительности серии импульсов, сопутствующих ответу, к длительности УР-ответа ( $\bar{d}$ ). Показатель  $\bar{\nu}_1$  до облучения составлял 177, непосредственно после облучения — 156, в последующие дни опытов снижался до 31 (6-й день) и 27 (9-й день); показатель  $\bar{\nu}_{II}$  непосредственно после облучения снизился почти в 2 раза и продолжал снижаться в последующие дни опытов. Показатель  $\bar{d}$ , наоборот, повышался и на 5-й день опыта достигал максимальной величины.

## Изменение статистических показателей биопотенциалов нерва собаки после облучения СВЧ-полем

Дни исследования после облучения	Показатели																					
	f	N̄	σ <sub>N̄</sub>	S <sub>N̄</sub>	t <sub>N̄</sub>	η <sub>N̄</sub>	v <sub>I</sub>	σ <sub>v<sub>I</sub></sub>	S <sub>v<sub>I</sub></sub>	t <sub>v<sub>I</sub></sub>	η <sub>v<sub>I</sub></sub>	λ̄ <sub>v<sub>I</sub></sub> , c	σ <sub>λ̄<sub>v<sub>I</sub></sub></sub>	S <sub>λ̄<sub>v<sub>I</sub></sub></sub>	t <sub>λ̄<sub>v<sub>I</sub></sub></sub>	η <sub>λ̄<sub>v<sub>I</sub></sub></sub>	d̄	σ <sub>d̄</sub>	S <sub>d̄</sub>	t <sub>d̄</sub>	η <sub>d̄</sub>	
Норма	9	75	5,9	1,80			177	9,78	3,26			0,05	0,12	0,040		1		0,07	0,022			
Непосредственно после облучения	9	83	11	3,40	0,62	0,44*	156	2,90	0,90	6,2	0,999	0,10	0,013	0,0048	8,78	0,999	1,30	0,230	0,070	4,10	0,997	
1-й	9	22	5,0	1,56	14,60	0,999	40	2,57	0,73	40,9	0,999	0,25	0,027	0,008	2,20	0,999	1,67	0,060	0,0222	22,3	0,999	
5-й	9	27	9,0	2,80	14,40	0,999	45	1,64	0,52	40,0	0,999	0,27	0,044	0,015	3,040	0,992	2,00	0,230	0,0713	13,3	0,999	
6-й	9	11	5,6	1,75	25,60	0,999	31	1,50	0,50	46,5	0,999	0,19	0,020	0,006	9,20	0,999	1,10	0,066	0,020	3,3	0,991	
9-й	9	10	1,5	0,50	7,20	0,999	27	1,70	0,50	45,9	0,999	0,14	0,014	0,040	2,25	0,945*	1,70	0,160	0,050	4,3	0,998	

*Примечание.* f — число степеней свободы; N̄ — среднее количество импульсов, сопутствующих появлению условно-рефлекторного (УР) ответа; v<sub>I</sub>, v<sub>II</sub> — средние частоты серии импульсов, сопутствующих началу (v<sub>I</sub>) и окончанию (v<sub>II</sub>) УР ответа; λ̄<sub>v<sub>I</sub></sub>, λ̄<sub>v<sub>II</sub></sub> — средние латентные периоды между началом первой серии импульсов и началом ответа (λ̄<sub>v<sub>I</sub></sub>) и соответственно между началом последней относящейся к данному ответу серии и моментом окончания УР ответа (λ̄<sub>v<sub>II</sub></sub>); d̄ — среднее отношение суммарной длительности серии импульсов, сопутствующих ответу, к длительности УР ответа; t<sub>N̄</sub>, t<sub>v<sub>I</sub></sub>, t<sub>v<sub>II</sub></sub>, t<sub>d̄</sub> — нормированные отклонения (критерии значимости t); S<sub>N̄</sub>, S<sub>v<sub>I</sub></sub>, S<sub>v<sub>II</sub></sub>, S<sub>d̄</sub> — вероятности достоверности различия между значениями стандартных показателей N̄, v<sub>I</sub>, λ̄<sub>v<sub>I</sub></sub>, d̄ полученные при статистической обработке результатов до и после облучения; σ<sub>N̄</sub>, σ<sub>v<sub>I</sub></sub>, σ<sub>v<sub>II</sub></sub>, σ<sub>d̄</sub> — средние квадратичные (стандартные) отклонения; S<sub>N̄</sub>, S<sub>v<sub>I</sub></sub>, S<sub>v<sub>II</sub></sub>, S<sub>d̄</sub> — средние (стандартные) ошибки.

Дни исследования	Показатели						
	f	v <sub>II</sub>	σ <sub>v<sub>II</sub></sub>	S <sub>v<sub>II</sub></sub>	t <sub>v<sub>II</sub></sub>	η <sub>v<sub>II</sub></sub>	λ̄ <sub>v<sub>II</sub></sub>
Норма	9	214	3,10				0,11
Непосредственно после облучения	9	132	4,9	1,50	45,5	0,999	0,22
							2,75
							0,978

Учитывая высокую достоверность изменения всех статистических показателей биопотенциалов нерва после облучения СВЧ-полем и изменения характера условных рефлексов на действие звуковых раздражителей, можно с уверенностью говорить, что эти изменения произошли в результате действия СВЧ-поля на головной мозг, которые отразились на процессах высшей нервной деятельности (ВНД).

Внешне, кроме изменения условных рефлексов, регистрировались нарушения поведения облученных животных. Уже с первых дней после облучения в поведении животных появлялись патологические изменения. Выявлены нарушения пищевого поведения (животные отказывались от пищи); патология оборонительного поведения (у животных усиливались активно-оборонительные реакции); патология эмоций (у животных появлялся страх к предметам на пути следования, на которые до облучения они не обращали внимания); патология памяти, которая проявлялась в нарушении формы и фазы памяти — восприятие сигнала, его фиксация и воспроизведение, в нарушении дифференцировок, выпадении условных рефлексов, нарушении срока периодов осуществления УР-ответа.

Патологические изменения в поведении животных коррелировали с изменениями характера условных рефлексов. На рис. 1 видно, что основные показатели функции нерва СКИ и СЛП повышались и составляли соответственно 83 и 0,10. На 1-й день п/о условные рефлексы осуществлялись при резком снижении СКИ (22 вместо 83) и повышении до 0, 25 СЛП. Произошло перераспределение функции показателей. УР-ответ осуществлялся при сниженном в 3 раза СКИ и увеличении в 5 раз СЛП по сравнению с нормой.

На 5-й день величина этих показателей несколько повы-

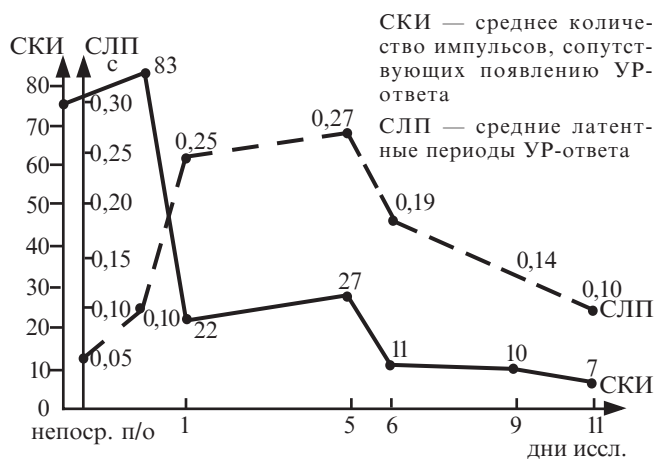


Рис. 1. Графическое изображение степени изменения статистических показателей импульсов в седальном нерве и латентных периодов условно-рефлекторного (УР) ответа собаки на действие звуковых условных раздражителей до и после облучения СВЧ-полем (400 мВт/см<sup>2</sup>, однократно, 4 ч)

шалась и резко снижалась на 6-й день п/о. Показатели снижались до конца эксперимента.

Таким образом, на основании достоверных изменений показателей электрической активности и функции нерва при осуществлении УР-ответа на звуковые раздражители (см. табл. 1, рис. 1), установлен новый факт влияния СВЧ-поля на ВНД. Он заключается в том, что функция эффекторного звена рефлекторной дуги двигательного анализатора значительно снижается. Эта функция находится в зависимости от состояния центрального и сенсорного его звеньев.

Динамика изменения электрической активности подкорковых образований мозга при осуществлении УР-ответа на звуковой раздражитель облученных СВЧ-полем животных представлена на рис. 2. Видно, что реакция исследуемых образований мозга на действие звуковых условных раздражителей неоднозначна. Реакция внутреннего коленчатого тела (1) и латеральной группы ядер таламуса (3) снижается, реакция хвостатого ядра (2) — повышается. Реакция заднеventрального ядра таламуса (4) снижается с 9-го дня п/о; реак-

ции среднедорзального ядра таламуса (5), заднего столба свода, уздечки (6) не выражены на всем протяжении эксперимента.

Достоверные изменения электрической активности подкорковых образований мозга при осуществлении условно-рефлекторного ответа на звуковые раздражители свидетельствуют об установлении второго нового факта — влияния СВЧ-поля на физиологические процессы внутреннего коленчатого тела, латеральной группы ядер таламуса, хвостатого ядра, заднеventрального ядра таламуса, имеющие отношение к функции ВНД.

Таким образом, на основании выявленных изменений электрической активности ряда подкорковых образований мозга в период осуществления УР-ответа на действие звуковых условных раздражителей у облученных животных можно сделать вывод, что в процессах формирования ВНД в условиях патологии, кроме коры головного мозга, могут принимать участие образования подкорки. Реализацией нарушенных процессов ВНД у облученных животных является их конечный результат: изменение поведенческих реак-

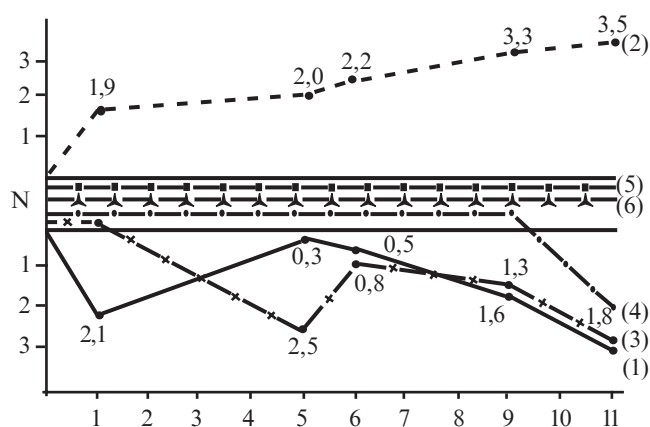


Рис. 2. Изменение электрической активности подкорковых образований мозга собаки после облучения СВЧ-полем (400 мВт/см<sup>2</sup>, однократно, 4 ч)

Обозначения: N — норма (до облучения); 1, 2, 3 — уровень активности; (1) — внутреннее коленчатое тело; (2) — головка хвостатого ядра; (3) — латеральная группа ядер таламуса; (4) — заднеventральное ядро таламуса; (5) — среднедорзальное ядро таламуса; (6) — задний столб свода, уздечка

ций и нарушение условных рефлексов.

Изложенные факты можно интерпретировать таким образом: снижение и повышение электрической активности отдельных подкорковых образований отражают неустойчивость физиологических процессов мозга под влиянием СВЧ-поля. Но можно интерпретировать и по-другому: специфической функцией этих образований и степенью причастности их к процессам ВНД в неблагоприятных условиях — при развитии патологических состояний мозга.

### Выводы

Как показали наши опыты, из всех подкорковых образований мозга у интактных животных к функции ВНД имела отношение только латеральная группа ядер таламуса, нейроны которых играют важную роль в функционировании двигательных условных рефлексов.

Полученные данные о деятельности мозга интактных и облученных СВЧ-полем животных пополняют современные представления о механизмах нарушения ВНД в плане системной патологии мозга [3–5].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианов О. С., Меринг Т. А. Атлас мозга собаки. — М.: Медгиз, 1959. — 238 с.
2. Белокрыницкий В. С. Изучение влияния больших доз сверхвысоко-частотного электромагнитного поля на нервную систему животных при условно-рефлекторной деятельности // Журн. высш. нерв. деятельности им. И. П. Павлова. — Т. XXI, вып. 3. — 1971. — С. 525-534.
3. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы. Ру-

- ководство. — М.: Медицина, 1997. — 352 с.
4. Крыжановский Г. Н. Некоторые общебиологические закономерности и базовые механизмы развития патологических процессов // Архив патологии. — 2001. — № 6. — С. 44-49.
5. Крыжановский Г. Н. Дизрегуляторная патология. — М., 2002. — 96 с.
6. Любимов Н. Н., Трофимов Л. Г. Методика регистрации электрических потенциалов различных структур коры, подкорковых отделов и ствола

- головного мозга собаки в хроническом эксперименте // Журн. высш. нерв. деятельности. — 1958. — Т VIII. Вып. 4. — С. 617-624.
7. Филимонов В. Г. Методики вживления электродов в нерв для снятия биотоков в хроническом эксперименте // Физиол. журн. СССР. — 1960. — Т XLVI, № 9. — С. 1165-1167.
8. Шандала М. Г., Думанский Ю. Д., Иванов Д. С. Санитарный надзор за источниками электромагнитных излучений в окружающей среде. — К.: Здоров'я, 1990. — 150 с.

УДК 612.82:614.875:537.86

В. С. Белокрыницкий

#### ВЛИЯНИЕ СВЧ-ПОЛЯ НА ГОЛОВНОЙ МОЗГ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Исследованы влияния СВЧ-поля (частота  $2375 \pm 50$  МГц, мощность  $400$  мВт/см<sup>2</sup>, экспозиция 4 ч) на оборонительные рефлексы, электрическую активность различных подкорковых образований и поведенческие реакции экспериментальных животных. Проанализированы нарушения ВНД и функции подкорковых образований мозга в восстановительном периоде.

**Ключевые слова:** СВЧ-поле, условный оборонительный рефлекс, электрическая активность подкорковых образований.

UDC 612.82:614.875:537.86

V. S. Belokrinitsky

#### THE INFLUENCE OF SUPER-HIGH FREQUENCY ELECTROMAGNETIC FIELD ON THE BRAIN IN CONDITION OF EXPERIMENTS

It is established the data about the influence over high electromagnetic spectrum (frequency  $2375 \pm 50$  mHz, power —  $400$  mWt/sm<sup>2</sup>, exposition 4 hour) on defensive conditioned reflexes, electrical activity of different subcortex structures and behavior reactions of the experimental animals. It is analyzed the disturbances of high nervous activity, functional peculiarities of subcortex in restoration period.

**Key words:** SHFE-field, conditioned defensive reflex, electrical activity of the subcortex.

УДК 616.853-009.24-001

І. М. Ліпко

## ОСОБЛИВОСТІ УШКОДЖЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ НАПАДАМИ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

П'ятдесят мільйонів людей у світі страждають на епілепсію [2]. Це найбільш загальне серйозне неврологічне захворювання, яке зустрічається у розвинених країнах з частотою 50–70 випадків на 100 000 населення. У країнах, що розвиваються, ці показники вищі через більш слабку акушерську службу і більшу ймовірність перинатальної інфекції та травм голови [5]. Люди з епілепсією мають підвищений ризик смертності порівняно із загальною популяцією, нещасні випадки та травми — найбільш часта причина смерті в осіб з епілепсією [3; 7].

Пацієнти з епілепсією можуть отримати різні ушкодження під час епілептичного нападу. Природа ушкоджень, отриманих під час нападів, і

фактори ризику, пов'язані з цим, можуть впливати на призначення антиепілептичної терапії. У пацієнтів із нападами частіше порівняно із загальною популяцією трапляються переломи [1]. Під час нападів можуть статися значні опіки [8]. Струс головного мозку — найбільш частий вид ушкодження, який зустрічається у цієї категорії хворих [3; 4; 6].

З проблем черепно-мозкової травми внаслідок епілепсії та факторів ризику, пов'язаних із цим, існує дуже мало інформації. Існуючі дослідження ґрунтуються, головним чином, на вивченні специфіки ушкоджень таких, як ушкодження голови (Рузель — Джонс і Шорвон, 1989), опіки (Спітц і співавт., 1994) та переломи (Аннегерс і співавт., 1989), тимчасом як

усього кілька досліджень присвячені вивченню факторів ризику (Наккен, 1993; Кірбі та Бук, 1997).

Мета нашого дослідження — охарактеризувати ушкодження, пов'язані з епілептичними нападами, і встановити фактори ризику при порівнянні пацієнтів з епілепсією, які мали травму, і тими, у яких не було травми.

#### Матеріали та методи дослідження

За допомогою ретроспективного аналізу було вивчено історії хвороб 128 пацієнтів, які страждають на епілепсію. Оцінювали їх вік, стать, соціальний статус, вік початку виникнення епілепсії, кількість нападів протягом останнього року, отримання ушкодження



під час епілептичного нападу, тяжкість стану (за шкалою Глазго), тривалість після травматичної амнезії, отримане лікування. Пацієнти, які отримали такі травми, порівнювалися з 125 пацієнтами, які хворіють на епілепсію, але в яких травм не було.

### Результати дослідження та їх обговорення

Вік 128 пацієнтів з епілепсією коливався від 16 до 85 років (середній вік  $39 \pm 17$ ), 86 з них були чоловіки. Травми, пов'язані з епілептичними нападами, були у 38 % пацієнтів, більшість з яких потребували медичного нагляду. У 47 % випадків пацієнтам надавалась допомога у відділеннях невідкладної допомоги і в 32 % випадків пацієнти були госпіталізовані; 27 % хворих повідомили про тривале лікування вдома, 19 % травматичних випадків були причиною звільнення від роботи. Найбільш часто траплялися uszkodження голови (55 % усіх випадків). Зазвичай пацієнти отримували тупу травму голови (40 %), після якої за частотою виникнення йшли поранення (28 %). Серйозними uszkodженнями були переломи і дислокації (17 %), опіки (6 %), струс головного мозку (7 %), субдуральні гематоми (4 %) та інтрацеребральні гематоми (1 %). Більшість uszkodжень (78 випадків) траплялися вдома, 48 — у громадських місцях і тільки 2 — на роботі (хоча

лише 20 пацієнтів, які отримали uszkodження, працювали).

Нами встановлено, що у 38 % пацієнтів у нашому дослідженні uszkodження пов'язані з епілептичними нападами. Незважаючи на різні методологічні підходи, наші результати збігаються з такими у Бука та інших авторів, які виявили, що 35 % їхніх пацієнтів потерпіли під час нападів. У нашому дослідженні, як і в повідомленнях інших авторів, більшість травматичних uszkodжень, які пов'язані з епілептичними нападами, не були тяжкими. Травма голови, що була найбільш поширеним видом uszkodження (59 % випадків) у більшості пацієнтів, не потребувала госпіталізації, хоча струс мозку, субдуральна та інтрацеребральна гематоми разом становили 12 % усіх травматичних випадків і 19,6 % випадків повідомлень про травми голови.

Одноваріантний аналіз показав, що у пацієнтів, які мали травми, епілепсія виникла у ранньому віці, а тип нападів у них від початку генералізований тоніко-клонічний, складний парціальний, міоклонічний і абсанси. Деякі парціальні напади мали вторинну генералізацію. Мультиваріантний аналіз показав, що ризик травми більше пов'язаний з типом нападів: це генералізовані тоніко-клонічні ( $P=0,003$ ) і міоклонічні напади ( $P=0,03$ ). Генералізовані тоніко-клонічні напади, з іншими типами нападів

чи без них, були причиною травм у дослідженні Бука та ін. (1997), а генералізовані тоніко-клонічні й атонічні напади — у дослідженні Наккена та Лоззіуса (1993).

### Висновки

Наші дані свідчать, що тип судомного нападу є фактором ризику в отриманні травм, і, в першу чергу, травм голови, але при повторно-генералізованих нападах було менше травм, можливо, завдяки попереджувачій дії фокальних нападів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Annegers J. F., Melton L. J.* Risk of age-related fractures in patients with unprovoked seizures // *Epilepsia*. — 1989. — Vol. 30. — P. 348-355.
2. *Brodie M. J., Schachter S. C.* *Epilepsy*. — Oxford, 2001. — 83 p.
3. *Buck D., Baker G. A.* Patient experience of injury as a result of epilepsy // *Epilepsia*. — 1997. — Vol. 38. — P. 439-444.
4. *Kirby S., Sadler R. M.* Injury and death as a result of seizures // *Epilepsia*. — 1995. — Vol. 36. — P. 25-28.
5. *Leppik I. E.* Contemporary diagnosis and management of the patient with epilepsy. — 2001. — 224 p.
6. *Nakken K. O., Lossius R.* Seizures-related injuries in multihandicapped patients with therapy resistant epilepsy // *Epilepsia*. — 1993. — Vol. 34. — P. 836-840.
7. *Russell-Jones D. L., Shorvon S. D.* The frequency and consequences of head injury in epileptic seizures // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1989. — Vol. 52. — P. 659-662.
8. *Spitz M. C., Towbin J. A.* Risk factors for burns as a consequence of seizures in person with epilepsy // *Epilepsia*. — 1994. — Vol. 35. — P. 764-767.

УДК 616.853-009.24-001

І. М. Ліпко

### ОСОБЛИВОСТІ УШКОДЖЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ НАПАДАМИ

У літературі досить мало інформації стосовно характеристик і факторів ризику при отриманні травм голови під час епілептичного нападу. Ми вивчили історії хвороби 128 пацієнтів, що страждають на епілепсію, і виявили, що 38 % із них отримали різного роду травми під час епілептичного нападу. Причому більше ніж у половині випадків (59 %) відмічались uszkodження голови. Серед них: струс головного мозку (7 %), субдуральна гематома (4 %) та інтрацеребральна гематома (1 %). Більшість uszkodжень траплялися вдома. Ми встановили, що ризик виникнення травми під час епілептичного нападу пов'язаний з типом нападів. У нашому випадку це генералізовані тоніко-клонічні та міоклонічні напади. Ця інформація може бути корисною у лікуванні пацієнтів з епілепсією.

**Ключові слова:** епілепсія, травма, фактори ризику.

UDC 616.853-009.24-001

I. M. Lipko

### FEATURES OF SEIZURES-RELATED INJURIES

There is meagre information in literature concerning characteristics and risk factors of seizures-related injuries, especially head trauma. We studied the history of 128 epileptic patients and found that 38 % of them had various types injuries during seizures. The most common site of injuries was the head (59 %). Among them: brain concussion (7 %), subdural (4 %) and intracerebral (1 %) haematoma. Most injuries occurred at home. We confirmed that seizure type was the best predictor of sustaining trauma. In our investigation they were generalized tonic-clonic and myoclonic seizures. This information may be helpful for better management of patients with epilepsy.

**Key words:** epilepsy, trauma, risk factors.

## ВЛИЯНИЕ ФЕНОБАРБИТАЛА И ПОЛИХЛОРБИФЕНИЛОВ НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ, СОПРЯЖЕННЫХ С РЕГУЛЯЦИЕЙ АПОПТОЗА, МИТОТИЧЕСКИЙ РЕЖИМ И ФРАГМЕНТАЦИЮ ДНК КЛЕТОК ПЕЧЕНИ КРЫС

*Институт стоматологии АМН Украины*

В последние десятилетия в окружающей среде существенно возросло содержание индукторов биосинтеза цитохрома P450, проявляющих генотоксическую активность, увеличивающих риск дестабилизации генома и появления хромосомных aberrаций [1]. У ряда соединений такого рода была установлена канцерогенно-промоторная активность. К промоторам канцерогенеза относятся полихлорированные ароматические углеводороды, а также некоторые бициклические барбитураты (фенобарбитал и др.) [1; 2]. Как было установлено, данные соединения ингибируют апоптоз клеток и во многих случаях проявляют митогенную активность [1; 3; 4]. Известно, что полихлорированные ароматические углеводороды и, в меньшей степени, фенобарбитал являются лигандами Ah-рецепторов (aromatic hydrocarbon). Через их посредство осуществляется индукция биосинтеза соответствующих изоформ цитохрома P450. Комплекс Ah-рецептор — лиганд частично фосфорилируется протеинкиназой С (ПКС), приобретая митогенную активность [3]. С другой стороны, нами было выявлено, что данные соединения ингибируют ксантиноксидазу и синтазу оксида азота [4–6] — основ-

ные продуценты супероксидных радикалов и NO соответственно. В результате снижается активация протеинкиназы 1, регулирующей апоптогенный сигнал (ASK 1 — apoptosis signal-regulating kinase 1). Активация ASK 1 сводится к диссоциации фермента от тиоредоксина вследствие модификации реактивных тиоловых групп супероксидным радикалом и NO [7; 8].

Выдвигались предположения также о негативном воздействии этих соединений на митотический режим (МР) клеток, наиболее серьезными нарушениями которого являются патологические формы митозов — неправильное распределение хромосом и образование ядер с несбалансированным кариотипом [9].

Тем не менее, действие данных соединений на митотический режим клеток, активность поли-(АДФ-рибоза)-полимераза (ПАРП, фермент репарации фрагментированной ДНК, расщепляющейся каспазами в ходе апоптоза клеток), протеинкиназы ASK 1 (индуцирует апоптогенный MAP-киназный каскад реакций, приводящий к активации p53 и AP-1), ПКС (группа серин/треониновых протеинкиназ, активирующих клеточное деление) и фрагментацию ДНК практически не изучено. Изучению этих во-

просов посвящена настоящая работа.

### Материалы и методы исследования

**Цитоморфологические исследования.** В экспериментах использовали крыс-самцов линии Вистар (5 мес, масса —  $200 \pm 20$  г), которых разделили на 4 группы по 5 животных. Крысы первой группы были интактными. Крысам второй группы в течение пяти суток вводили фенобарбитал дозой 5 мг/кг (водный раствор); животным третьей группы в течение двух суток вводили ДДЕ (основной метаболит ДДТ) дозой 10 мг/кг (раствор в персиковом масле). Животным четвертой группы — одновременно вводили фенобарбитал и ДДЕ (теми же дозами и в тех же условиях). Пероральные введения производили с интервалом в 24 ч. Через 24 ч после последнего введения крыс под эфирным наркозом декапитировали и изолировали у них печень. Кусочки печени фиксировали по Карнуа, парафинировали и готовили срезы толщиной 6 мкм. На срезах, окрашенных железным гематоксилином [10], изучали МР гепатоцитов. Исследование МР включало оценку следующих цитологических параметров: уровня митотической активности (МИ — ми-

тотический индекс, количество митозов на 1000 клеток), количества клеток, находящихся на различных стадиях митоза (%); относительного количества всех патологических митозов (ПМ) в % от общего количества делящихся клеток; относительного количества разновидностей ПМ (в % от их общего количества); величины метафазно-профазного индекса (МПИ — отношения количества метафаз к количеству профаз). Метафазный индекс (МИ) определяли путем подсчета всех находящихся в поле зрения микроскопа гепатоцитов, делящихся митозом при увеличении 90×10. Патологические митозы характеризовали в соответствии с морфологической классификацией [9], основу которой составляют нарушения физиологических и биохимических процессов, обеспечивающих нормальное протекание митоза. По данной классификации выделяют три типа митотической патологии: повреждение хромосом, нарушения митотического аппарата клетки и нарушения цитотомии.

**Биохимические исследования.** Изучали действие промоторов канцерогенеза — ДДТ и фенобарбитала на активность ПАРП, протеинкиназы ASK 1, ПКС и фрагментацию ДНК.

Влияние ДДТ на активность ПАРП, протеинкиназы ASK 1, ПКС и фрагментацию ДНК *in vivo* изучали на 10 однопометных самках крыс линии Вистар массой тела (100±20) г в возрасте 3 мес. Крыс разделили на две группы (по 5 животных), первой из которых (контрольная) ежедневно в течение 3 дней с интервалом в 24 ч внутрибрюшинно вводили по 0,2 мл персикового масла, а второй (опытная) — раствор ДДТ в персиковом масле из расчета 20 мг/кг массы тела по той же схеме. Через 120 мин после последней инъекции крыс декапитировали, изолировали печень, которую

гомогенизировали согласно требованиям соответствующих методик исследования.

Для изучения влияния фенобарбитала на активность ПАРП, протеинкиназы ASK 1, ПКС и фрагментацию ДНК использовали по 10 однопометных крыс-самок линии Вистар в возрасте 5 мес, массой (200±30) г. Животные первой группы (10) были контрольными и получали перорально по 0,2 мл дистиллированной воды. Животные второй группы (10) получали перорально суспензию фенобарбитала в дистиллированной воде из расчета 20 мг на 1 кг массы тела. Введение производили ежедневно в течение 30 дней с интервалом в 24 ч. Через 2 ч после последней инъекции крыс декапитировали и немедленно изолировали печень, которую гомогенизировали согласно требованиям соответствующих методик исследования.

Активность ПАРП определяли методом, основанным на электрофоретическом отделении поли-АДФ-рибозилированных белков с последующим определением количества поли-АДФ-рибозы в их составе [11].

Активность ASK 1 определяли по описанной ранее методике [12]. Гомогенат готовили на 0,02 М трис-НС1-буфере (рН 7,5), содержащем 150 мМ NaCl, 5 мМ ЭДТА и 1 мМ NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub>, центрифугировали 15 мин при 20 000 g и супернатант в количестве 0,1 мл вносили в реакционную систему, содержащую 2,7 мл инкубационной среды (0,02 М трис-НС1-буфер (рН 7,5), содержащий 20 мМ MgCl<sub>2</sub> и 0,3 мМ АТФ) и 0,2 мл раствора экзогенного субстрата — основного пептида миелина крупного рогатого скота, присоединенного к агарозе через спейсер-аспартат. Пробы инкубировали 30 мин при 37 °С, субстрат осаждали и определяли количество фосфатных групп в нем. Активность ASK 1 вы-

ражали в единицах, соответствующих количеству фосфатных групп, присоединенных к субстрату в течение 1 мин на 1 мг белка.

Активность ПКС определяли по методике [13], основанной на изменении направления движения в агарозном геле (движется к положительно заряженному электроду, вследствие приобретения кислых свойств после фосфорилирования) щелочным пептидным субстратом нейроганином после фосфорилирования ПКС в нашей модификации, состоящей в том, что в опытах использовали 2%-й агарозный гель, приготовленный на 1 М трис-НС1 буфере.

Фрагментацию ДНК оценивали спектрофотометрическим методом [14]. Статистическую обработку результатов исследований проводили в соответствии с t-критерием Стьюдента.

#### Результаты исследования и их обсуждение

**Биохимические данные.** В печени крыс, получавших ДДТ, активность ПАРП была достоверно повышена (рис. 1, а). При этом уровень фрагментированной ДНК достоверно не изменялся (рис. 1, б). Активность ПКС была достоверно повышена (рис. 2, а), чему соответствовало снижение активности протеинкиназы ASK 1 (рис. 2, б).

Аналогичная картина — повышение активности ПАРП, ПКС и снижение активности ASK 1 — наблюдалась в печени животных, получавших фенобарбитал (см. рис. 1 и 2). Уровень фрагментированной ДНК в данном случае также достоверно не изменялся см. (рис. 1, б).

Активация ПКС свидетельствует об индукции клеточного деления. В данном случае активацию фермента можно объяснить, во-первых, взаимодействием агентов с Ah-рецепторами (субстрат ПКС), а,

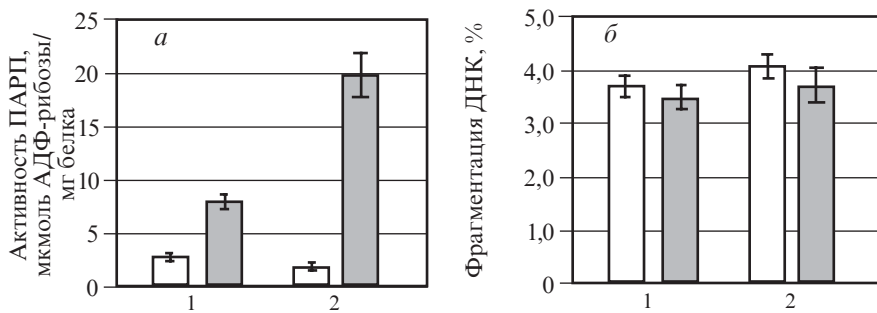


Рис. 1. Влияние ДДТ и фенобарбитала на активность ПАРП (а) и фрагментацию ДНК (б) в печени крыс.

Примечание. Для рис. 1 и 2: белые столбики — контроль, серые: 1 — ДДТ; 2 — фенобарбитал

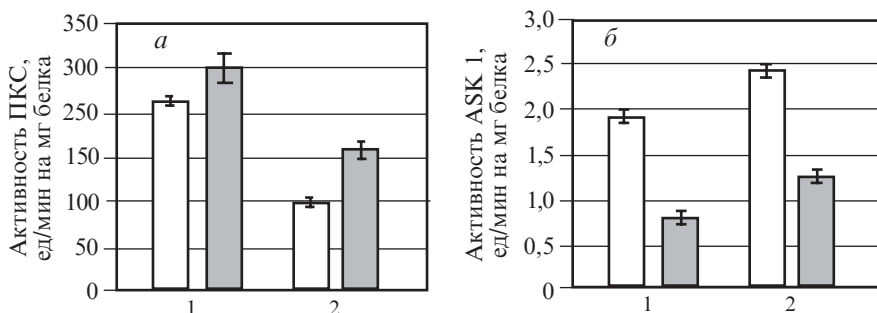


Рис. 2. Влияние ДДТ и фенобарбитала на активность ПКС (а) и ASK 1 (б) в печени крыс

во-вторых, — снижением образования непосредственного ингибитора ПКС оксида азота, так как ДДТ и фенобарбитал ингибируют синтазу NO. Тем не менее, индукция деления клеток, сопровождающаяся сокращением фазы S или G2 клеточного цикла, приводит к различным повреждениям и разрывам ДНК, репарируемым ПАРП, что объясняет активацию этого фермента в

печени крыс, получавших ДДТ и фенобарбитал. Несмотря на то, что повреждения ДНК репарируются, сокращение фазы G2 клеточного цикла приводит к различного рода нарушениям процессов сигнальной трансдукции, ответственных за подготовку к нормальному митотическому делению, в результате чего во много раз возрастает вероятность протекания митоза в па-

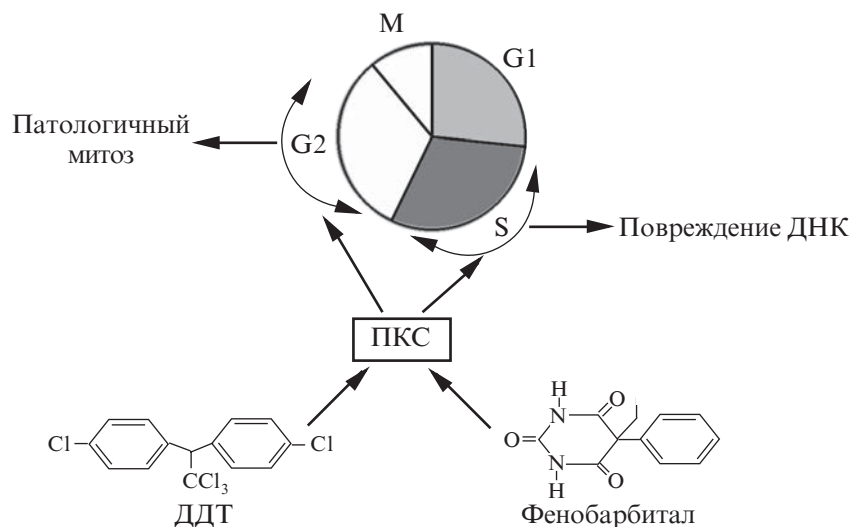


Рис. 3. Влияние ДДТ и фенобарбиталзависимой активации ПКС на клеточный цикл сокращение фазы цикла

тологической форме. В результате возникают различного рода нарушения МР клеток. Действие ДДТ и фенобарбиталзависимой активации ПКС на клеточный цикл отражено на схеме (рис. 3).

Ингибирование протеинкиназы ASK 1 скорее всего связано с ДДТ- и фенобарбиталзависимым подавлением образования активных форм кислорода и оксида азота, необходимых для активации ее путем диссоциации от тиоредоксина. Ингибирование активности данного фермента свидетельствует о торможении активности апоптогенного MAP-киназного каскада реакций, приводящих к активации главного апоптогенного белка p53 и AP-1.

#### Морфологические данные.

Из табл. 1 видно, что у крыс 2-й группы (введение фенобарбитала) МИ увеличился почти в 2 раза по сравнению с интактными крысами. Различные формы патологических митозов (ПМ) наблюдались у 35 % всех пролиферирующих клеток. Наблюдались также изменения количества клеток, находившихся в разных фазах деления. В результате метафазно-профазный индекс увеличился на 10 %. Только 10 % всех ПМ характеризовались повреждением хромосом, все остальные клетки были с нарушениями митотического аппарата. Из них 37 % составили клетки с колхициноподобным митозом (К-митоз) (табл. 2).

В 3-й группе крыс (введение ДДЕ) сдвиги МР гепатоцитов в целом напоминали таковые во 2-й группе животных, но выражены они были ярче. Так, МИ увеличился на 66 %, а величина МПИ — на 57 % относительно такового интактной группы крыс. Доля ПМ выросла до 43 % от общего количества пролиферирующих клеток. Количество клеток с повреждением митотического аппарата составило 93 %, из них клеток с К-митозом

Изменения митотического режима гепатоцитов крыс в контрольной и опытных группах

Группы крыс	МИ, %	Соотношение фаз митоза, %				Индекс метафаза/профаза	Число патологических митозов, %
		профаза	метафаза	анафаза	телофаза		
Интактные	0,44±0,06	25,6	35,7	16,8	21,9	1,43	1,6
Фенобарбитал	0,86±0,10 P<0,01	31,6	50,0	10,0	8,3	1,57	35,0
ДДЕ	0,73±0,08 P<0,01	22,2	50,0	16,6	11,1	2,25	43,0
Фенобарбитал + ДДЕ	1,18±0,11 P<0,001	21,2	53,1	12,8	13,0	2,47	45,0

Таблица 2

Формы и частота патологических митозов в гепатоцитах крыс, %

Формы патологических митозов	Группы крыс			
	1-я	2-я	3-я	4-я
<b>Патологические митозы с повреждением хромосом:</b>				
— отставание хромосом в метафазе	1,6	0	0	23,0
— мосты	0	3,3	2,85	2,3
— отставание хромосом в анафазе	0	0	0	2,3
— микроядра	0	0	0	3,0
Итого:	1,6	3,3	2,85	30,6
<b>Патологические митозы с повреждением митотического аппарата:</b>				
— К-митоз (комковатая метафаза и рассеивание гиперспирализованных хромосом)	0	11,6	28,5	6,6
— асимметричный митоз	0	1,6	0	3,3
— полая метафаза	0	3,3	2,85	2,2
— трехгрупповая метафаза	0	1,6	2,85	1,1
— моноцентрический митоз	0	0	0	1,1
— многополюсный митоз	0	0	2,85	0
— кольцевая метафаза	0	8,3	0	0
— рассеивание хромосом	0	5,0	2,85	0
Итого:	1,6	31,4	39,9	14,3

зом — 71 % от общего количества ПМ. Доля клеток с повреждением хромосом составила 7 %. У крыс 2-й и 3-й групп К-митоз оказался самой частой разновидностью атипических митозов. Эта форма патологии митоза существует в нескольких вариантах, но суть их сводится к задержке или блокаде деления в метафазе, возникающих вследствие дезорганизации структур митотического аппарата. В случаях, когда течение К-митоза приводит к рассеиванию хромосом исходом такого деления может быть образование тет-

раплоидных клеток и микроядер, не отрицается возможность появления и анеуплоидных клеток [15–17].

У крыс 4-й группы (сочетанное введение фенобарбитала и ДДЕ) изменения МР были максимально выраженными; МИ увеличился в 2,7 раза по сравнению с интактными животными. При этом 45 % всех пролиферирующих клеток имели различные формы патологии митоза. Заметно расширился и спектр ее разновидностей (9 форм против 6 в 3-й группе крыс). В результате роста количества метафаз

МПИ составил 173 % от уровня контроля. И, наконец, в отличие от 2-й и 3-й групп крыс, подавляющее количество атипических митозов (78 %) были с повреждением хромосом, из них 51 % приходился на долю клеток с отставанием хромосом в метафазе (рис. 4).

Согласно существующим представлениям, данная форма патологии митоза обусловлена повреждением кинетохора хромосомы, показано также, что исходом такого митотического деления является образование микроядер и анеуплоидных клеток [16; 18].

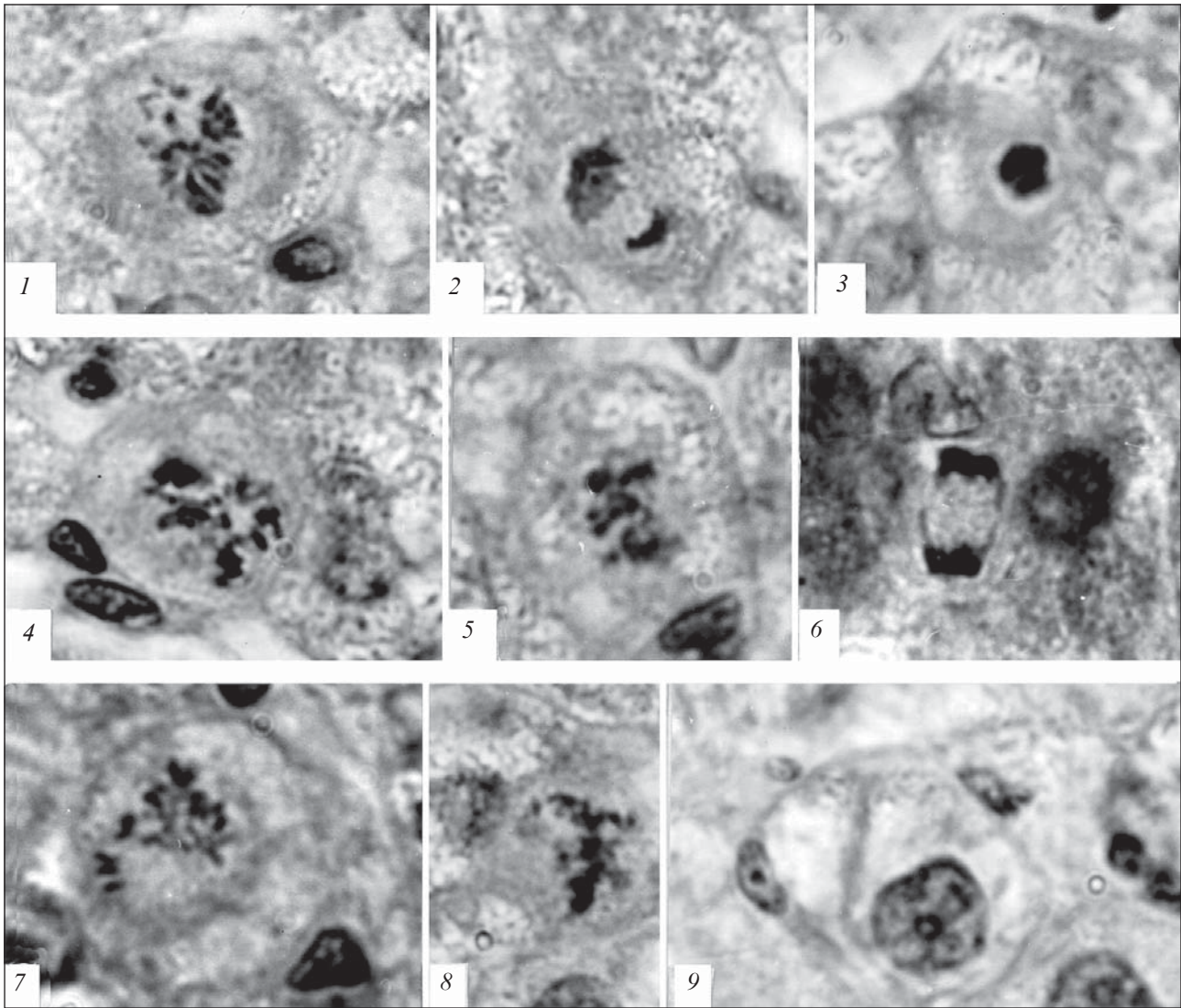


Рис. 4. Патологические митозы в гепатоцитах крыс: 1 и 7 — отставание хромосом в метафазе; 2 — асимметричный митоз; 3 — К-митоз, комковатая метафаза; 4 — К-митоз, рассеивание гиперспирализованных хромосом; 5 и 8 — трехгрупповая метафаза; 6 — хроматидный мост; 9 — дистрофические изменения гепатоцитов. Окраска железным гематоксилином. Ув. 90×10

### Выводы

Морфологические исследования показали, что нарушения МР, возникающие под влиянием фенобарбитала и ДДЕ — основного метаболита ДДТ, имеют черты сходства по большинству цитологических показателей. Это стимуляция пролиферации клеток, искажение нормальных соотношений фаз митоза, увеличение количества ПМ, преимущественное повреждение митотического аппарата делящейся клетки, но не хромосом. И, наконец, доминирующей формой патологии был К-митоз. На

наш взгляд, К-митоз не является основной причиной анеуплоидии клеток, к тому же некоторые его варианты, как например комковатая метафаза (см. 3 рис. 4), завершаются гибелью и элиминацией клетки [17]. Более того, в литературе встречаются ссылки на то, что большинство вариантов К-митоза являются «летальными» митозами [18].

При сочетанном введении фенобарбитала и ДДЕ наблюдается потенцирование негативных эффектов каждого из них на клеточный цикл и течение митоза. Наиболее существенными признаками нару-

шения МР гепатоцитов при этом были максимальное увеличение количества и спектра разновидностей аномально делящихся клеток, а также преобладание среди них митозов с повреждением хромосом. Комплекс перечисленных признаков представляет наибольшую опасность для стабильности генома клетки. И, наконец, в условиях торможения механизма апоптоза, обусловленного ингибированием протеинкиназы ASK 1, что показано в наших исследованиях, вероятность нарушения генетического «гомеостаза» существенно возрастает.

В целом результаты представленного исследования подтверждают ранее выдвинутое положение [2] о возрастании риска нарушений МР и канцерогенеза для лекарственных веществ, метаболизируемых при участии оксигеназ в регионах с загрязнением экотоксикантами — индукторами цитохромов P450.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кобляков В. А. Индукторы суперсемейства цитохрома P450 как промоторы канцерогенеза // Биохимия. — 1998. — 63, № 8. — С. 1043-1059.
2. Voskresensky O. N., Voskresenskaya E. B. Problem of farmacovigilance: the significance of xenobiotics structure-activity relationships // Фармакол. вісник. — 1997. — № 5. — С. 36-42.
3. Различные пути передачи митогенного и индуцирующего сигналов индукторами цитохрома P450 / Е. Л. Гужаева, Н. М. Осташкина, В. Ф. Кондаленко, В. А. Кобляков // Биохимия. — 1999. — Vol. 64. — С. 1105-1109.
4. Sumbayev V. V. The in vitro effects of corticosteroids, DDT and 4,9-dichlorodibenzodioxin on rat liver xanthine oxidase activity. The interactions between xanthine oxidase and cytochrome P450 in rat liver in vivo // Biochemistry (M). — 2000. — Vol. 65, N 8. — P. 972-975.
5. Сумбаев В. В., Ясинская И. М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс // Современные проблемы токсикологии. — 2000. — Т. 3, N 3. — С. 3-7.
6. Сумбаев В. В. Значение коррекции активности ксантиноксидазы и синтазы оксида азота в регуляции клеточного деления и апоптоза // Растительные адаптогены / Под ред. А. П. Левицкого и О. Н. Воскресенского. — Одесса: Астропринт, 2000. — С. 22-28.
7. Finkel T. Redox-dependent signal transduction // FEBS Lett. — 2000. — Vol. 476. — P. 52-54.
8. Mammalian thioredoxin is a direct inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 1 / M. Saitoh, H. Nishitoh, M. Fujii et al. // EMBO J. — 1998. — Vol. 17. — P. 2596-2606.
9. Алов И. А. Морфологические и прикладные аспекты патологии митоза // Архив патологии. — 1975. — № 12. — С. 3.
10. Меркулов Р. А. Курс патогистологической техники. — Л., 1969. — 423 с.
11. Sumbayev V. V., Yasinskaya I. M., Rozanov A. Y. New effective method for poly-(ADP-ribose)-polymerase (PARP) activity detection // Biochem. Soc. Trans. — 2000. — 28, N 5. — P. 335.
12. Сумбаев В. В. Активность протеинкиназы 1, регулирующей апоптогенный сигнал, поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы и межнуклеосомная фрагментация ДНК в печени крыс в условиях оксидативного стресса, вызванного хлоридом кобальта // Бюл. эксперим. биол. мед. — 2001. — Т. 131, N 2. — С. 148-149.
13. Uchida N., Okamura S., Kuwano S. Protein kinase C activity in human gastric carcinoma // Oncol. Rep. — 2000. — Vol. 7. — P. 793-796.
14. Galitovsky V. E., Gogvadze V. G. Inhibitors of mitochondrial energy production prevent DNA internucleosomal fragmentation in thymocytes // Biochemistry (M). — 1998. — Vol. 63. — P. 1374-1378.
15. Алов И. А. Цитофизиология и патология митоза. — М.: Медицина, 1972. — 264 с.
16. Платонова Р. Н., Сахаров В. В., Ольховенко В. П. Мутационные последствия колхицина // Генетика. — 1968. — Т. 4, № 10. — С. 5.
17. Казанцева И. А. Патология митоза в опухолях человека. — Новосибирск: Наука, 1981. — 144 с.
18. Модяев В. П., Зобнина М. Н., Дикович М. Ф. Содержание ДНК ядер и митотический режим клеток в диагностике лучевого патоморфоза опухолей // Архив патологии. — 1991. — № 8. — С. 14-16.

УДК 577.152.173.16

И. Н. Моисеев, О. Н. Воскресенский, В. В. Сумбаев, С. Д. Сердюк, А. П. Левицкий, Е. К. Ткаченко

**ВЛИЯНИЕ ФЕНОБАРБИТАЛА И ПОЛИХЛОРБИФЕНИЛОВ НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ, СОПРЯЖЕННЫХ С РЕГУЛЯЦИЕЙ АПОПТОЗА, МИТОТИЧЕСКИЙ РЕЖИМ И ФРАГМЕНТАЦИЮ ДНК КЛЕТОК ПЕЧЕНИ КРЫС**

Изучено действие фенобарбитала и промоторов канцерогенеза — ДДТ и ДДЕ — на активность ферментов, регулирующих апоптогенный сигнал, митотический режим (МР) и фрагментацию ДНК клеток печени крыс. Установлено достоверное повышение активности ПАРП и ПКС, а также существенное снижение активности протеинкиназы ASK 1 под влиянием ДДТ и фенобарбитала в печени крыс. Уровень фрагментированной ДНК при этом существенно не изменялся. Цитоморфологические исследования выявили аналогичные нарушения митотического режима клеток под влиянием фенобарбитала и ДДЕ — основного метаболита ДДТ, выразившиеся в стимуляции пролиферации клеток, искажении нормальных соотношений фаз митоза, росте числа патологических митозов и повреждениях митотического аппарата делящейся клетки, но не хромосом.

**Ключевые слова:** ДДТ, ДДЕ, фенобарбитал, ферменты апоптоза, митотический режим, геном клетки.

UDC 577.152.173.16

I. N. Moiseev, O. N. Voskresensky, V. V. Sumbayev, S. D. Serdyuk, A. P. Levitsky, E. K. Tkatchenko

**PHENOBARBITAL AND POLYCHLORBIPHENYLES EFFECT ON ACTIVITY OF ENZYMES ATTENDED WITH APOPTOSIS REGULATION, MITOTIC REGIME AND FRAGMENTATION OF DNA OF RATS HEPATOCYTES**

The effect of phenobarbital and cancerogenesis promoters DDT and DDE on activity of enzymes, which are regulating apoptogenic signal, mitotic regime and fragmentation of DNA of rats hepatocytes was studied. Authentic increasing of poly-(ADP-ribose)-polymerase and protein kinase C activities and decreasing of apoptosis signal-regulating kinase under the effect of DDT and phenobarbital in rats liver were observed. The level of fragmentation of DNA had no essential changes. Cytomorphological studies revealed analogous violations of mitotic regime of cells under effect of phenobarbital and DDE (the principal DDT metabolite), which were expressed in stimulation of cell proliferation, distortion of normal alignments of mitotic phases, increasing of number of pathologic mitoses and alterations of mitotic apparatus of dividing cell, except of chromosomes.

**Key words:** DDT, DDE, phenobarbital, apoptosis enzymes, mitotic regime, genome.

## ОБТУРАЦІЙНИЙ ХОЛЕСТАЗ: ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА МОЖЛИВОСТІ ПОПЕРЕДЖЕННЯ РОЗВИТКУ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

*Одеський державний медичний університет*

Проблема патологічних уражень жовчовивідних шляхів, які супроводжуються холестазом, постійно привертає увагу дослідників внаслідок значного поширення цього захворювання. Сьогодні патологією жовчовивідних шляхів охоплено 10–15 % населення світу [1], а пацієнти з гострим обтураційним холестазом становлять близько 30 % [2] від загальної кількості хворих із гострими хірургічними захворюваннями, при цьому післяопераційна летальність при обтураційних холестазах становить у середньому 6–9 %, а в людей старшого віку — 15–26 %. У зв'язку з цим хворих з обтураційним холестазом відносять до групи ризику щодо розвитку печінкової недостатності, яка нерідко розвивається або посилюється після виконання декомпресійної операції [3]. Сьогодні у літературі відсутня єдина точка зору щодо патогенезу печінкової недостатності, яка розвивається після операції декомпресії обтураційного холестазу [4]. Не зовсім з'ясованими досі залишаються і пускові метаболічні процеси, що становлять основу деструктивних процесів у печінці на морфологічному рівні. На нашу думку, одним із напрямків для розв'язання цієї проблеми є вивчення механізмів, що становлять основу репаративних процесів ушкоджених тканин печінки.

З огляду на вищесказане, метою нашої роботи було дослідження структурних та біохімічних аспектів розвитку де-

структивних та репаративних процесів тканин печінки як за умов холестазу, так і після його декомпресії.

Досліди проводили на статевозрілих щурах-самцях. Повний обтураційний холестаз тривалістю 12, 24 та 48 год спричинювали накладанням лігатури на загальну жовчну протоку на відповідний термін. Ці тварини утворили першу експериментальну групу. У тварин другої групи після моделювання холестазу такої ж тривалості проводили декомпресійну операцію, а матеріал для дослідження забирали через 12 год по тому. Для вивчення можливостей фармакологічної корекції деструктивних та репаративних процесів, що виникають у тканинах печінки внаслідок холестазу (3-тя група) та після його декомпресії (4-та група), було використано гепатопротекторний препарат гептрал, що вводився тваринам через 10 хв після перев'язування загальної жовчної протоки і потім кожні 6 год. Вибір гептралу (хімічна назва S-аденозил L-метіонін) обумовлено його вираженими антиоксидантними властивостями та здатністю бути донатором метильних груп [5].

Морфологічними, морфометричними та біохімічними методами досліджували структурні зміни паренхіматозних і стромальних елементів печінки та вміст у її тканинах і субклітинних структурах дієнових кон'югат (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) як показників інтенсивності ПОЛ, цик-

лічних нуклеотидів, сульфгідрильних та дисульфідних груп, активність супероксиддисмутази (СОД) і каталази як показників стану АОС. Крім того, досліджували реакції фосфорилування і метилування білків хроматину ядер гепатоцитів.

За допомогою проведених досліджень встановлено, що гострий холестаз спричинює інтенсифікацію процесів ПОЛ, причому на початку експерименту лише за рахунок накопичення МДА; з 24-ї год збільшується також вміст ДК, а максимальних значень ці показники досягають на другу добу холестазу (відповідно в 2,3 і 2,0 разу вище норми). Паралельно з активацією процесів ПОЛ спостерігаються досить істотні зміни активності ключових ферментів АОС — супероксиддисмутази та каталази. Протягом першої доби активність СОД дещо зростає, але до кінця терміну спостереження вона різко гальмується як у мітохондріях, так і в цитозолі гепатоцитів і становить відповідно 63 і 72 % порівняно з контролем. Різкого зниження на цьому етапі дослідження зазнає й активність каталази (58 % — у мітохондріях і 55 % — у цитозолі від норми). Отож, ці факти є свідченням того, що гострий обтураційний холестаз спричинює надмірну інтенсифікацію процесів ПОЛ, яка впродовж першої доби супроводжується активацією СОД із подальшим її різким пригніченням, що, очевидно, є свідченням вичерпан-



ня потужності АОС. Виявлене при дослідженні зниження кількості сульфгідрильних груп та накопичення дисульфідних (відповідно на 55 % і 112 % порівняно з контролем в кінці спостереження) підтвердило таке припущення, оскільки, як відомо [6; 7], тіолові ферменти є складовою частиною АОС. Відповідних змін зазнавав і вміст циклічних нуклеотидів. Встановлено, що, починаючи з 12 год холестаза в печінці, спостерігається поступове зменшення вмісту цАМФ і збільшення кількості цГМФ, при цьому відзначається зниження коефіцієнта взаємовідношення між цими нуклеотидами, що свідчить про посилення катаболічних процесів у тканині печінки. Ці зміни вмісту циклічних нуклеотидів та їх взаємовідношень між собою протягом усього експерименту є свідченням того, що холестаз, навіть на ранніх етапах його розвитку, спричинює дезорганізацію та дестабілізацію цАМФ-залежного метаболізму у клітинах печінки. Однією із можливих причин зменшення вмісту цАМФ, очевидно, є пригнічення активності аденілатциклази.

Для утвердження цих припущень нами проведено дослідження активності реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину ядер клітин печінки, ферменти яких є цАМФ-залежними [8]. Встановлено, що через 12 год повної оклюзії жовчних шляхів активність реакцій метилування сумарних гістонів, індивідуальних гістонів Н1, Н2А, Н3 та міцно зв'язаних з ДНК негістонових білків є вірогідно нижчою порівняно з контролем. Активність метилування індивідуальних гістонів Н2В, Н4 і лабільно зв'язаних з ДНК негістонових білків переважає рівень контролю відповідно на 10,0, 30,0 і 25,0 % ( $P < 0,05$ ). Подібних змін зазнає й активність реакцій фосфорилювання гістонів та негістонових

білків хроматину клітин печінки, але за своєю глибиною вона зазнає більш виражених змін, ніж метилування. Особливо глибоких змін зазнає процес фосфорилювання гістону Н1 та Н3. Збільшення терміну холестаза різко посилює дезінтеграцію активності реакцій посттрансляційної модифікації хроматинових білків. Особливо значного пригнічення на цьому етапі зазнає активність реакцій метилування та фосфорилювання сумарних гістонів, індивідуальних гістонів Н1, Н2А та міцно зв'язаних з ДНК негістонових білків. У подальшому (48 год) активність більшості реакцій посттрансляційної модифікації як гістонів, так і негістонових білків змінює свій напрямок, посилюючи явища функціональної дезорганізації цих процесів.

Така перебудова механізмів посттрансляційних модифікацій сумарних гістонів хроматину ядер клітин печінки, очевидно, обумовлюється структурно-функціональними змінами у самих гепатоцитах та негативним впливом надмірної кількості продуктів ПОЛ, динаміка змін яких збігається з означеними порушеннями.

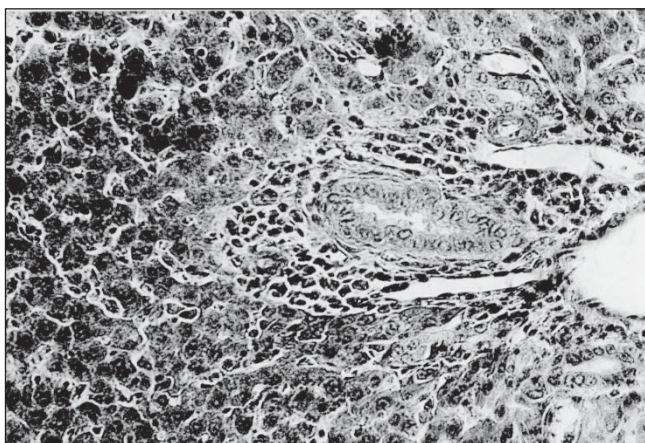
Підтвердженням цих припущень є результати морфологічного дослідження. На початку холестаза структурні зміни були досить помірними і зводилися до розтягнення холангіол, набряку сполучної тканини порталних полів, венозного повнокров'я. Більша частина гепатоцитів не виявляла ознак деструкції, проте деякі клітини перебували у стані протеїнової дистрофії, рідше — гідропії. Спостерігалися невеликі осередки некрозу. Із збільшенням терміну холестаза всі зазначені деструктивні зміни поглиблювалися, крім того, виявлялися жовчні екстравазати, імбібіція жовчними пігментами гепатоцитів, зростала кількість некротичних осередків та гепатоцитів у

стані деструкції. Останні втрачали чіткі контури, у цитоплазмі визначався мутний набряк, інколи вакуолізація, спостерігалися гіпохромія і деструкція хроматину, лізис ядра, інколи каріопікноз або каріорексис. Проте на 48-му годину спостереження ставали помітними прояви компенсаторних процесів: гіперплазія жовчних проток, що супроводжувалася проліферацією їх епітелію, гістіолейкоцитарна інфільтрація порталних полів та осередків некрозу, збільшення кількості двоядерних та поліплоїдних гепатоцитів.

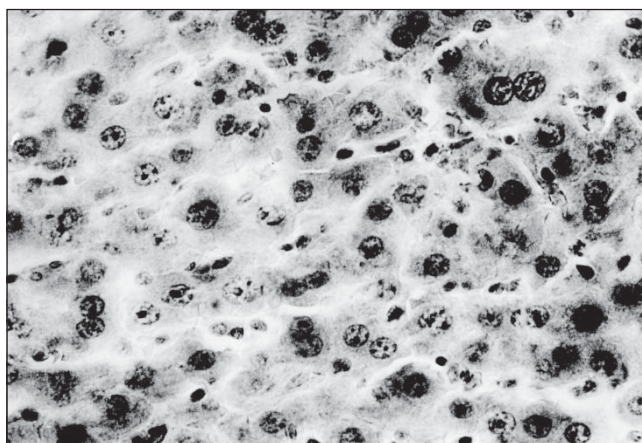
Отже, можна зробити висновок, що ступінь морфологічних змін паренхіми печінки у динаміці розвитку гострого обтураційного холестаза визначається вираженістю дезорганізації реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину.

Відомо [4], що хворі з обтураційним холестазом вважаються потенційно небезпечними стосовно розвитку печінкової недостатності, яка з'являється або посилюється після виконання декомпресійної операції. На цій підставі нами проведено дослідження активності реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину у ранньому періоді (12 год) після операції декомпресії обтураційного холестаза тривалістю 12, 24 та 48 год.

Внаслідок наших досліджень встановлено, що через 12 год після операції декомпресії 12-годинного обтураційного холестаза активність реакцій метилування сумарних гістонів та більшості індивідуальних гістонів відновлюється до рівня інтактних тварин. Виняток становить тільки метилування гістону Н4 та лабільно зв'язаних з ДНК негістонових білків, в яких інтенсивність цих процесів вища за рівень контролю на 15 % і 10 % відповідно. Значним позитивним змінам підлягає й активність реакцій фосфорилювання біл-



*Рис. 1.* Печінка щура через 12 год після операції декомпресії 24-годинного холестазу. Фрагмент портального тракту і периферійної зони часточки. Гепатоцити гетероморфні. Епітелій жовчних проток з ознаками проліферації. Перидуктальна мононуклеарна інфільтрація.  $\times 200$



*Рис. 2.* Печінка щура через 12 год після операції декомпресії 24-годинного холестазу з введенням гептаралу. Проміжна зона часточки. Велика кількість 2-ядерних та поліплоїдних гепатоцитів з добре структурованим ядерним хроматином і ядерцями.  $\times 400$

ків хроматину ядер клітин печінки. Слід зазначити також, що у цій серії дослідів відновлюється до фізіологічного рівня тіол-дисульфідний обмін та вміст циклічних нуклеотидів. Такі позитивні зміни метаболізму супроводжувалися вираженими ознаками компенсаторних процесів: гіперхромією та ацидофілією цитоплазми гепатоцитів, збільшенням індексу поліплоїдизації порівняно з показниками на 12-ту годину холестазу, збільшенням кількості двоядерних гепатоцитів. Просвіт холангіол та їх епітелій не відрізнялися від інтактних.

Після декомпресії 24-годинного холестазу активність реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину гепатоцитів істотно відрізнялась від показників попередньої серії дослідів. При цьому активність метилування сумарних гістонів, індивідуальних гістонів H1, H2A і H3 та міцно зв'язаних з ДНК негістонових білків була вірогідно нижчою за контроль (відповідно на 14,7, 17,5, 19,5, 12,2 і 19,8 %). Паралельно з цим спостерігалось посилення активності метилування гістону H4 на 25,4 % та лабільно зв'язаних з ДНК негістонових білків на 15,2 %. На цьому етапі досліджень та-

кож значно відрізнялась активність реакцій фосфорилювання як по відношенню до попередньої серії дослідів, так і інтактних тварин. Ці відмінності мають дезінтеграційний характер, хоча їх вираженість менша, ніж у тварин з 12-годинним холестазом. Про нижчу регенеративно-відновлювальну активність клітин печінки на цьому етапі свідчать також і результати досліджень тіолдисульфідного обміну та вмісту циклічних нуклеотидів.

Вивчення тканин печінки на цьому етапі дослідження виявили досить неоднорідну морфологічну картину. Спостерігалось посилення лейкогістiocитарної інфільтрації некротичних ділянок паренхіми з перевагою мононуклеарів. У відносно неушкодженій паренхімі деякі гепатоцити відрізнялися великими розмірами, чіткими межами, гіперхромією як цитоплазми, так і ядер. Хроматин останніх мав добре виражений маргінальний шар і великі, розміщені по периферії, ядерця. Частіше, ніж у інтактних тварин, зустрічались двоядерні і поліплоїдні клітини. Тимчасом багато клітин перебувало у стані деструкції. Жовчні протоки мали вигляд, близький до інтактних, з висо-

ким епітелієм та ознаками проліферації. Зберігалось помірне повнокров'я вен та набряк перипортальної тканини (рис. 1).

Після операції декомпресії 48-годинного холестазу активність реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину ядер клітин печінки підлягала більш вираженим змінам та дезорганізації порівняно з показниками попередньої серії дослідів, але відносно аналогічних змін на 48-му годину обтурації вона є більш позитивною. Досить істотно також відрізнявся вміст сульфгідрильних, дисульфідних груп та циклічних нуклеотидів від аналогічних показників попередніх серій дослідів, проте глибина виявлених порушень значно менша ніж на 48-му годину холестазу. Морфологічна картина печінки відрізнялась більшою вираженістю як деструктивних, так і репаративних процесів. У паренхімі зберігались жовчні екстравазати, морфометрично встановлено збільшення площі зрізу, яку займала некротично змінена паренхіма. Поряд з цим, коефіцієнт відновлення паренхіми був у півтора разу вищим, ніж у першій групі дослідів з аналогічним терміном холестазу, що, очевидно, пов'язано із оборотністю дис-

трофічних процесів у деяких клітинах.

Таким чином, встановлено, що репарація ушкоджених внаслідок холестазу тканин печінки у період після операції декомпресії тісно пов'язана зі ступенем дезорганізації реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину, стану систем циклічних нуклеотидів і глибини їх деструктивних змін. Але навіть при досить тривалій обтурації жовчних шляхів (у нашому випадку 48 год) після операції декомпресії з'являлися виражені ознаки репаративних процесів.

Для посилення репаративної здатності тканин печінки в умовах холестазу та його декомпресії був застосований препарат гептрал. Встановлено, що введення препарату після повної оклюзії позапечінкових жовчних шляхів сприяє значному зниженню структурно-метаболических порушень у тканині печінки та посиленню компенсаторно-відновлювальних процесів.

Так, введення гептралу тваринам після оклюзії жовчних шляхів запобігає значному збільшенню МДА, його вміст є нижчим, ніж у тварин, яким не вводили гептрал, відповідно до термінів спостереження на 21,3; 41,7 і 37,5 %. Кількість дієнових кон'югат на цьому етапі досліджень знаходилася на рівні інтактних тварин. Введення гептралу після оклюзії жовчних шляхів значною мірою посилювало й активність СОД та каталази у мітохондріях і цитоплазмі клітин печінки як по відношенню до інтактних, так і до тварин першої групи. Застосування гептралу також сприяло збільшенню вмісту сульфгідрильних та зниженню кількості дисульфідних груп у всіх досліджених структурах порівняно з тваринами, яким не вводили гептрал. Позитивним є також вплив гептралу на вміст та взаємовідношення циклічних нуклеотидів.

Введення гептралу в умовах холестазу сприяло також стабілізації активності реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину ядер клітин печінки порівняно з показниками тварин, яким за аналогічних умов не вводили гептрал. Позитивні зрушення в паренхімі органа спостерігались і на морфологічному рівні. Деструктивні процеси мали меншу вираженість, а індекс поліплоїдизації гепатоцитів та коефіцієнт відновлення паренхіми зростали в 1,5 та 1,7 рази порівняно з показниками аналогічних термінів обтураційного холестазу (24 год) без застосування гептралу.

Застосування гептралу в період після декомпресії холестазу також дало позитивний результат. Зокрема збільшувався вміст цАМФ та сульфгідрильних груп у паренхімі печінки, посилювалась активність реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину гепатоцитів та усувались явища їх дезорганізації. Позитивні метаболічні зрушення сприяли посиленню регенеративних процесів, що відображалось зростанням індексу поліплоїдизації та коефіцієнта відновлення паренхіми (в 1,5 і 1,8 рази після декомпресії 12-годинного холестазу), гіперхромією збережених клітин та їх ядер, посиленою структурованістю хроматину, збільшенням ядерця, маргінальним їх розташуванням (рис. 2). Посилювались також ознаки активації стромальних елементів та епітелію жовчних ходів. Ефективність від застосування гептралу прямо залежала від ступеня дезорганізації функціональної активності реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину ядер клітин печінки, яка, у свою чергу, визначалася тривалістю холестазу. Так, використання гептралу у ранньому періоді після операції декомпресії 12 і 24-годинного холестазу спричинювало посилення активності

реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину та їх стабілізацію на більш високому рівні і на дещо нижчому рівні — після декомпресії 48-годинного холестазу. Проте в усіх випадках гептрал значно посилював процеси регенерації тканин печінки, що дало нам можливість рекомендувати його використання як до операції декомпресії, так і в післяопераційному періоді для прискорення репаративних процесів і попередження розвитку печінкової недостатності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ермолов А. С. Хирургия желчекаменной болезни и ее осложнений // *Анналы хирургии*. — 1997. — № 3. — С. 13-42.
2. Потапов Л. В., Фигурин Т. Д., Колтаков Н. А. Желчекаменная болезнь у лиц молодого возраста // *Клин. медицина*. — 1993. — Т. 71, № 1. — С. 25-27.
3. Гавриленко Г. А., Торасенко В. С., Анненкова А. А. Лекарственная защита печени до и после операции на ней // *Новые технологии в хирургической патологии: Матер. III конф. хирургов-гепатологов*. — СПб., 1995. — С. 412-413.
4. Кузнецов М. Р., Истомин Д. И., Петухов В. А. Современные аспекты диагностики и лечения холестероза желчного пузыря // *Анналы хирургии*. — 1998. — № 1. — С. 18-22.
5. Friedel H. A., Goa K. L. Benfield P. Focus on S-adenosyl-L-methionine // *Drugs*. — 1989. — N 38. — P. 389-416.
6. Соколовский В. В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальное воздействие // *Вопр. мед. химии*. — 1988. — С. 2-11.
7. Сервецкий К. Л., Напханюк В. К., Нікітін С. В. Вміст циклічних нуклеотидів у печінці щурів і їх корекція за токсичних уражень  $CCl_4$  // *Одес. мед. журн.* — 1999. — № 1 (51). — С. 7-8.
8. Множественные формы ДНК-метилаз и ядер печени животных в норме и при патологии / Е. В. Шарнова, А. Т. Адылова, Б. А. Антаханова и др. // *Бюл. эксперим. биол. и медицины*. — 1991. — Т. 111, № 1. — С. 36-39.

УДК 616.36-008.51-074-092.4:577.125.5

В. К. Напханюк, Т. С. Дзизенко, Н. О. Горянова

#### ОБТУРАЦИЙНИЙ ХОЛЕСТАЗ: ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА МОЖЛИВОСТІ ПОПЕРЕДЖЕННЯ РОЗВИТКУ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Встановлено, що повна оклюзія позапечінкових жовчних шляхів спричинює у першу чергу посилення інтенсивності ПОЛ, надмірна кількість продуктів якого призводить до глибоких змін функціонального стану аденілатциклазної системи. Зміни функціонування цієї системи, як відомо, є однією із причин порушення реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину і як наслідок — появи деструктивних змін геномного апарату ядер і самих клітин печінки. Декомпресійна операція обтураційного холестаза виявилась найбільш ефективною щодо регенерації структур печінки впродовж першої доби. Холестаз тривалістю 48 год спричинив таке глибоке порушення структури та метаболізму печінки, що репаративна здатність її паренхіми після декомпресії залишалась обмеженою. Застосування гептралу за умов холестаза і після його декомпресії помітно зменшувало деструктивні та посилювало компенсаторно-відновлювальні процеси в паренхімі печінки.

**Ключові слова:** обтураційний холестаз, декомпресія, гептрал.

UDC 616.36.-008.51-074-092.4:577.125.5

V. K. Napkhanyuk, T. S. Dzizenko, N. O. Goryanova

#### OBTURATIVE CHOLESTASIS: SOME PATHOGENETIC ASPECTS AND PREVENTION POSSIBILITY OF THE LIVER INSUFFICIENCY DEVELOPMENT

As a result of complex researches it is established, that acute cholestasis causes amplification of lipid peroxidation reactions result in deep violations of cycles adenosinmonophosphate system functional condition. It is known, that changes of this system function cause posttranslation modification of chromatin proteins reaction disturbances and damage both hepatocytes nuclei genetic apparatus and liver cells cytoplasm. Decompressive operation was the most effective for liver structure regeneration during first 24 hours after occlusion. Reparative activity possibility of liver parenchime after 48 hours duration cholestasis and decompressive operation was limited. The negative shifts of occlusion largely looses after heptral injection and amplification of liver parenchime reparative processes was revealed.

**Key words:** obturative cholestasis, decompression, heptral.

УДК 616-053.2-085.356

Н. Л. Аряев, *д-р мед. наук, проф.*, А. А. Старикова, *канд. мед. наук,*

А. Г. Лиман, Т. А. Косюга

## ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИННОГО КОМПЛЕКСА «БИОВИТАЛЬ ГЕЛЬ ДЛЯ ДЕТЕЙ» В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Одесский государственный медицинский университет,  
Одесская областная детская клиническая больница*

Рациональное питание, отвечающее физиологическим потребностям детского организма, обеспечивает нормальное психосоматическое развитие ребенка, повышает его иммунитет, играет большую роль в профилактике заболеваний и снижении детской летальности. Особая роль ввиду интенсивности процессов роста и напряженности обменных процессов принадлежит витаминам — незаменимым пищевым веществам, необходимым для обеспечения физиологических функций детского организма [1; 2]. Неспособность организма человека к синтезу витаминов определяет необходимость их поступления в готовом виде в количестве, со-

ответствующем физиологическим потребностям. Дефицит витаминов обусловлен недостаточным поступлением их в организм, нарушением утилизации, повышенными потребностями в них организма [1–3].

Наиболее рациональным и эффективным методом профилактики и лечения витаминной недостаточности является дополнительный прием детьми витаминных комплексов.

Цель нашего исследования — оценка целесообразности и безопасности применения в педиатрической практике витаминного комплекса с добавками лецитина и кальция «Биовиталь гель для детей» (фармацевтическая компания

«Ф. Хоффман-Ля Рош ЛТД», Швейцария).

### Материалы и методы исследований

Было исследовано 23 ребенка в возрасте 4–8 лет, находившихся на лечении в пульмонологическом и гастроэнтерологическом отделениях Одесской областной детской клинической больницы в апреле–мае 2003 г. Все дети в течение месяца получали витаминный комплекс с добавками лецитина и кальция «Биовиталь гель для детей» по 1 чайной ложке ежедневно. Препарат «Биовиталь гель для детей» представляет собой желе с апельсиновым вкусом, не содержащее искусственных красителей.

Некоторые дети добавляли препарат в чай, соки, компот. Состав витаминного комплекса представлен в табл. 1.

В соответствии с приказом МЗ Украины № 347 от 19.12.2000 г. «Про затвердження інструкції по здійсненню нагляду за побічними діями/реакціями лікарських засобів» в листах назначений детей ежедневно отмечались переносимость препарата, наличие аллергических реакций, дисфункций желудочно-кишечного тракта. Отказов детей от приема препарата не было.

Диагнозы основного и сопутствующих заболеваний всем детям были верифицированы на основании клинико-анамнестических данных, результатов лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, биохимические показатели — концентрации кальция, сывороточного железа, глюкозы, холестерина, билирубина, общего белка, белковых фракций) и инструментальных обследований (рентгеноскопия органов грудной клетки, эхоскопия органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия).

Было проведено определение экскреции аскорбиновой кислоты с часовой порцией мочи. Параклиническое обследование детей проводилось дважды — до и после получения месячного курса витаминного препарата. О состоянии витаминной обеспеченности детей судили по наличию микросимптомов витаминной недостаточности. Безопасность и переносимость витаминного препарата оценивали после курса лечения по наличию или отсутствию побочных действий. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с определением коэффициента достоверности.

#### Результаты исследований и их обсуждение

Двенадцать детей (7 мальчиков и 5 девочек) в возрасте

от 4 до 7 лет находились в пульмонологическом отделении по поводу атопической формы бронхиальной астмы средней тяжести (3 чел.), атопического дерматита (5 чел.), хронического бронхита (1 чел.), обструктивного бронхита (3 чел.); у 2 детей с атопическим дерматитом (из 5) были проявления аллергического ринита. В гастроэнтерологическом отделении из 11 детей в возрасте от 6 до 8 лет (7 девочек и 4 мальчика) у 8 диагностирована дискинезия желчевыводящих путей (у 3 — по гиперкинетическому типу, у 3 — по гипокINETическому и у 2 — по смешанному типу). У 1 ребенка верифицирован хронический гастродуоденит, у 3 детей — лямблиоз. У 5 из 11 пациентов в качестве сопутствующего заболевания выявлен энтеробиоз. Хронические очаги инфекции отмечались у 18 детей из 23 (хронический тонзиллит — у 13; аденоидные вегетации I–III степени — у 5). Анемия легкой степени диагностирована у 12 из 23 детей. Патология желудочно-кишечного тракта проявлялась болевым абдоминальным синдромом у всех детей, диспепсическим — у 8 из 11 детей. Аллергические заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит) у всех детей характеризовались типичными для этой патологии кожными изменениями и симптомами бронхоспазма. Диагноз хронического бронхита подтвержден результатами бронхоскопии. Обструктивный бронхит у 3 детей проявлялся характерными симптомами бронхообструкции.

Клинические проявления поливитаминовой недостаточности отмечались у всех детей. Сравнительный анализ симптомов представлен в табл. 2.

При объективном обследовании трофические нарушения были выявлены у большинства детей в виде бледности,

сухости, шелушения кожных покровов, гиперкератоза. Изменения со стороны полости рта отмечались у каждого третьего ребенка (из 23); хейлит — у 30,4 %; глоссит — у 47,8 %; гипертрофия или атрофия сосочков языка — у 39,1 %; разрыхленность, гиперемия, отечность десен — у 30,4 %. У 7 детей наблюдалась кровоточивость десен; у каждого 5 ребенка (21,7 %) — красная кайма у шейки зубов. Параклинически у 12 детей была выявлена железодефицитная анемия легкой степени. Диагноз был верифицирован на основании сниженных показателей эритроцитов  $(3,43 \pm 0,04) \cdot 10^{12}/л$ ; гемоглобина  $(98,0 \pm 0,3)$  г/л и подтвержден последующим определением концентрации сывороточного железа  $(10,2 \pm 0,38)$  мкмоль/л. У остальных 11 детей содержание эритроцитов составило  $(4,1 \pm 0,07) \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобина —  $(118,0 \pm 1,02)$  г/л. Проведение белкового исследования (общий белок, белковые фракции), углеводного (глюкоза крови), липидного (холестерин), пигментного (билирубин) обменов патологии не выявили. Концентрация кальция у детей была в пределах возрастной нормы —  $(2,5 \pm 0,03)$  ммоль/л.

Учитывая наличие микросимптомов поливитаминовой недостаточности у всех детей, было проведено определение экскреции витамина С с часовой порцией мочи. Известно, что аскорбиновая кислота (витамин С) является стабилизатором лизосомальных мембран фагоцитов, стимулирует синтез интерферона [2; 4]. У детей экскреция аскорбиновой кислоты в 2 раза меньше, чем у взрослых. Это связано с тем, что процессы интенсивного роста ребенка способствуют утилизации значительно большего количества поступающей с пищей аскорбиновой кислоты [1; 2]. Экскреция витамина С у обследуемых детей составила  $(0,34 \pm 0,1)$  мг/час

при норме 0,5–0,8 мг/час. Низкая экскреция аскорбиновой кислоты может являться косвенным подтверждением наличия поливитаминовой недостаточности у детей с патологией пищеварительного тракта и органов дыхания. Пищеварительная система принимает непосредственное участие в процессах утилизации и экскреции витаминов группы С, В1, В6, А, Е, РР [2]. Наиболее часто поливитаминовая недостаточность отмечается у детей с железодефицитной анемией, что наблюдалось у 12 из обследуемых детей. Витамины группы В играют важную роль в патогенезе аллергических заболеваний, в частности атопического дерматита. Эта группа витаминов стимулирует окислительно-восстановительные процессы, способствует нормализации Т-системы иммунитета [5].

Все дети получали патогенетическую терапию основного заболевания; дети с железодефицитной анемией — антианемическую терапию (актиферрин). Побочные действия на витаминный комплекс в виде кратковременной аллергической сыпи отмечались у 1 ребенка (0,23 %) и у 2 детей (0,11 %) в виде тошноты.

Результаты повторного обследования (через 4 нед) свидетельствовали о значительном уменьшении клинических симптомов поливитаминовой недостаточности у большинства детей. Отмечалась положительная динамика течения хейлита и стоматита; уменьшились трофические нарушения со стороны кожных покровов и слизистых оболочек. Исчезла кровоточивость десен и красная кайма у шейки зубов. Достоверно улучшились показатели эритроцитов —  $(4,0 \pm$

$0,07) \cdot 10^{12}/л$ ; гемоглобина —  $(11,4 \pm 0,4)$  г/л; концентрации сывороточного железа —  $(13,6 \pm 0,63)$  мкмоль/л у детей с железодефицитной анемией, получавших противоанемическое лечение и поливитаминовый комплекс «Биовиталь». У остальных детей количество эритроцитов при повторном обследовании составило  $(4,16 \pm 0,05) \cdot 10^{12}/л$ ; гемоглобина  $(120,0 \pm 1,0)$  г/л и существенно не отличалось от первоначальных показателей. Экскреция аскорбиновой кислоты с часовой порцией мочи оставалась сниженной у всех детей —  $(0,44 \pm 0,07)$  мг/ч, что свидетельствовало о неудовлетворительном обеспечении организма витамином С. Возможно, это связано с тем, что прием витаминного комплекса проводился весной (апрель–май), когда потребление аскорбиновой кислоты с продуктами питания снижено, и препарат восполнял только имеющийся дефицит витамина С. Очевидно дозы аскорбиновой кислоты должны быть больше (дети получали 50 мг/сутки); целесообразно проведение профилактических курсов.

Общеизвестна роль кальция в поддержании структуры костной ткани, проведении нервных импульсов и сократительной деятельности мышц. Кальций является компонентом системы свертывания крови, участвует в механизме действия гормонов, в процессах всасывания жиров [6–8]. Обмен кальция в организме регулируется сложной гормональной системой, одним из важных компонентов которой являются метаболиты витамина Д [6; 9]. Основным пищевым источником кальция являются молоко и молочные продукты, которые дети могут регулярно получать в необходимых количествах в течение года. Очевидно, этим объясняется нормальное содержание кальция у всех детей  $(2,5 \pm 0,03)$  ммоль/л с патологией пи-

Таблица 1  
Состав витаминного комплекса «Биовиталь гель для детей»  
(содержание компонентов в 10 г препарата)

Витамин А	5000 МЕ	Пантотенат кальция	1,0 мг
Витамин В1	0,33 мг	Холекальциферол (D <sub>3</sub> )	600 МЕ
Витамин В2	0,33 мг	Витамин Е	1,65 мг
Никотинамид	5,0 мг	Марганец (II)-гидрогенцитрат	6,0 мг
Витамин В6	1,5 мг	Натрия молибдат	0,25 мг
Витамин В12	1,0 мг	Кальция фосфинат	2,50 мг
Аскорбиновая кислота	100 мг	Лецитин	200 мг

Таблица 2  
Сравнительный анализ микросимптомов поливитаминовой недостаточности у детей с патологией органов дыхания и пищеварения (23 чел.)

Данные объективного статуса	Частота выявленных симптомов, % (абс. кол-во детей)
Состояние кожных покровов:	
бледность	100 (23)
сухость	78,2 (18)
шелушение	57,1 (13)
гиперкератоз	56,5 (10)
Хейлит	30,4 (7)
Стоматит	39,1 (9)
Глоссит	47,8 (11)
«Географический язык»	34,7 (8)
Гипертрофия или атрофия сосочков языка	39,1 (9)
Разрыхленность, гиперемия, отечность десен	30,4 (7)
Кровоточивость десен	30,4 (7)
Красная кайма у шейки зубов	21,7 (5)

щеварительной и дыхательной систем. Дополнительное введение с «Биовиталем» 1,75 мг кальция и 300 МЕ витамина Д3 (холекальциферола) обеспечивает поддержание нормального уровня кальция, соответствующего физиологическим требованиям организма.

Входящий в состав витаминного комплекса «Биовиталь» лецитин представляет собой комплекс фосфолипидов. Незаменимые фосфолипиды регулируют окислительно-восстановительные процессы, способствуют улучшению деятельности дыхательных ферментов в митохондриях. Известна роль фосфолипидов в регуляции белкового и липидного обмена, в стабилизации биологической структуры и мембраны печеночных клеток, в поддержании иммунной функции лимфоцитов и макрофагов [10].

С учетом спектра фармакологического действия лецитин в составе витаминного комплекса «Биовиталь гель для детей» применялся детям с патологией органов дыхания и пищеварения дозой 100 мг/сутки.

## Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Использование витаминного комплекса с добавками кальция и лецитина «Биовиталь гель для детей» в качестве симптоматического средства в комплексной терапии заболеваний пищеварительной и дыхательной систем не вызывает побочных действий, включая аллергические реакции и дисфункцию желудочно-кишечного тракта.

2. Применение витаминного комплекса с добавками кальция и лецитина «Биовиталь гель для детей» способствует уменьшению частоты и выраженности микросимптомов поливитаминовой недостаточности у детей с патологией органов пищеварения и системы дыхания.

3. Низкий уровень экскреции аскорбиновой кислоты с часовой порцией мочи у обследованных детей после курса витаминотерапии свидетельствует о целесообразности использования больших доз витамина С и необходимости проведения профилактических курсов дважды в год.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии* / Под ред. В. А. Тутельяна. — М.: Палей, 2001. — 500 с.
2. *Чекман І. С.* Вітаміни, фізіологічно активні речовини і дитячий організм // ПАГ. — 1998. — № 2. — С. 43-47.
3. *Спиричев В. А.* Минеральные вещества и их роль в поддержании гомеостаза: Справочник по диететике / Под ред. В. А. Тутельяна, М. А. Самсонова. — М.: Медицина, 2002. — С. 59-76.
4. *Ших Е. В.* Витаминный статус пациентов с заболеванием легких // Вопросы питания. — 2002. — № 2. — С. 14-16.
5. *Тищенко А. Л.* Рациональная витаминотерапия больных с atopическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии. — 1998. — № 6. — С. 31-32.
6. *Спиричев В. А.* Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопатий у детей // Вопросы детской диетологии. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 40-50.
7. *Matcovic V., Ilich J. Z.* Calcium requirements for growth: Are current recommendations adequate? // Nutr. Rev. — 1993. — Vol. 51, N 6. — P. 171-180.
8. *Weber P.* The role of Vitamins in the prevention of osteoporosis // Brief Status Report in J. Vitam. Nutr. Rev. — 1999. — Vol. 69, N 3. — P. 194-197.
9. *Аряев Н. Л., Зелинский А. А.* Хронические расстройства питания плода, новорожденных и детей раннего возраста. — К.: Здоров'я, 1994. — 168 с.
10. *Энциклопедия лекарств.* Ежегодный сборник. — М.: «РЛС-2003», 2003. — С. 451.

УДК 616-053.2-085.356

Н. Л. Аряев, А. А. Старикова, А. Г. Лиман, Т. А. Косюга  
ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИННОГО КОМПЛЕКСА  
«БИОВИТАЛЬ ГЕЛЬ ДЛЯ ДЕТЕЙ» В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Оценена возможность использования витаминного комплекса с добавками лецитина и кальция «Биовиталь гель для детей» в качестве симптоматического средства в комплексной терапии заболеваний пищеварительной и дыхательной системы у детей. Выявлено положительное влияние комплекса на купирование микросимптомов поливитаминовой недостаточности и витаминный статус у детей.

**Ключевые слова:** дети, витамины, лечение, профилактика.

UDC 616-053.2-085.356

N. L. Aryaev, A. A. Starikova, A. G. Liman, T. A. Kosyuga  
APPLICATION OF A VITAMINIZED COMPLEX  
“BIOVITAL GEL FOR CHILDREN” IN PEDIATRIC PRACTICE

The possibility of using of a vitaminized complex with lecithine and calcium components “Biovital gel for children” as a symptomatic mean in complex therapy of diseases of the alimentary and the breathing system in children is assessed. The positive influence of a complex on reduction of microsigns of polyvitamin deficiency and vitamin state in children is revealed.

**Key words:** children, vitamins, treatment, preventive maintenance.

УДК 613.86-96:616.08

В. О. Колоденко, *д-р мед. наук, проф.* Ю. М. Ворохта

## ОЦІНКА МОТИВАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ САМОЗБЕРІГАЮЧОЇ ПОВЕДІНКИ У СИСТЕМІ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ

*Одеський державний медичний університет*

З часів античності добре відомий зв'язок способу життя людини з її здоров'ям. За даними експертів ВООЗ [1], спосіб життя впливає на стан здоров'я населення на 49–53 %. Таким чином, у первинній профілактиці насамперед мають значення заходи щодо формування здорового способу життя. Потреба у формуванні здорового способу життя (ЗСЖ) і створенні відповідних профілактичних програм визначається закономірностями змін стану здоров'я населення, характеру захворюваності, тривалості життя, що істотно впливають на якість життя людини. Індивідуалізація профілактичних заходів на рівні сім'ї також тісно пов'язана із визначенням інших детермінант здоров'я — екологічної ситуації, умов проживання, праці та навчання. Це вимагає впровадження нових технологій інформаційного впливу в практику первинної профілактики і переоцінки існуючого інструментарію гігієнічної просвіти.

В останні роки акцент у дослідженні здорового способу життя робиться на поведінкових аспектах, йдеться про *healthy (health-related, health promoting) behavior* — самозберігаючу поведінку, що спрямована на зміцнення і збереження здоров'я. На думку Alonzo (1993), існує 4 основ-

них види самозберігаючої поведінки: первинна профілактика захворювань; лікування безсимптомних захворювань; підвищення якості життя; зміна середовища проживання [4]. На думку вітчизняних авторів [1–3], центральне місце в культурі здоров'я посідають ціннісно-мотиваційні установки, а також знання, уміння, навички збереження і зміцнення здоров'я та організації ЗСЖ. Особливо важливим для формування культури здоров'я є період дитинства та юності [2].

Weiss G. L. і співавт. (1996) вважають, що провідними детермінантами самозберігаючої поведінки є прями і непрямий вплив соціальних факторів (сімейні традиції, середовище, соціальна підтримка, соціальний статус). Як тригери вони розглядають персональне здоров'я, гострі захворювання в анамнезі та сімейний фактор [10]. R. B. Kelly, S. J. Zyzanski, S. A. Alemagno (1991) встановили, що наявність мотивації в 71 % випадку призводить до посилення саногенного впливу здорового способу життя [6]. У роботі австралійських дослідників (L. McLellan, C. Rissel, N. Donnelly та A. Bauman) визначено зв'язок між шкільним оточенням та здоров'ям [7]. A. L. Suss, B. K. Tinkelman, K. Freeman, S. B. Friedman (1996) вказують на зв'язок ризикової по-

ведінки з поганою успішністю і низькою самооцінкою [9]. На залежність якості самозберігаючої поведінки та її елементів від психологічного фактора вказують й інші автори (1997) [5]. A. S. Robbins, J. T. Spence і H. Clark (1991) виділили небажані (тривожність, стан стресу, гнів, відчуження) і бажані (інструментальність, внутрішня рівновага, успішність) психологічні детермінанти здоров'я [8].

Втім, у жодній із проаналізованих робіт не були наведені алгоритми санітарно-просвітньої роботи залежно від особливостей мотивації цільових груп. Нез'ясованою залишається також важливість окремих соціально-економічних та еколого-гігієнічних факторів у формуванні мотивації до ведення здорового способу життя та уникання ризикової поведінки.

Метою нашого дослідження була оцінка можливості застосування в системі первинної профілактики, зокрема з метою маркетингу стану здоров'я населення, методів дослідження структури та детермінант мотиваційного забезпечення підлітків із різним станом здоров'я та рівнем самозберігаючої поведінки сім'ї.

У дослідженні використовували психологічне тестування (тести Рокіча, Мільмана, Лірі, Люшера) та опитування за



спеціально розробленими анкетами. Додатково вивчалася медична документація школярів. Обстежено 563 підлітки віком 12–15 років, що мешкають в Одесі (з них 52 % дівчат).

У цьому дослідженні було зроблено спробу пов'язати особливості самозберігаючої поведінки із середовищними факторами. Як такі розглядалися екологічна ситуація в районі проживання, соціальний статус досліджуваного, валеологічний профіль сім'ї.

За даними обласної санітарно-епідеміологічної служби, 8 районів м. Одеси (2002) розподілялися за рівнем екологічної безпеки на три групи: високого ступеня безпеки (Приморський та Київський), середнього ступеня (Центральний, Жовтневий, Малиновський), низького ступеня екологічної безпеки (Ленінський, Суворовський, Іллічівський).

При опитуванні часто виявлялася негативна суб'єктивна оцінка стану зовнішнього середовища. Анкетовані (80 %) вказали на низьку якість питної води, 28 % — на незадовільну екологічну ситуацію в місці проживання. У більшості випадків ця оцінка відповідає офіційній оцінці екологічної безпеки мікрорайону, але в цілому респонденти були схильні агравувати реальну екологічну ситуацію (табл. 1), що може бути пов'язано із впливом засобів масової інформації та дефіцитом офіційних інформаційних повідомлень.

Цікаві результати отримано при аналізі сімейних факторів (внутрішньосімейні стосунки, мікроклімат у сім'ї). Нами було виявлено випадки співзалежності, конфліктів між дітьми та батьками, між сибсами, ізоляції підлітка, а також досліджено гендерні відмінності сімейних факторів. Одночасно оцінювався соціальний статус за такими критеріями: освіта та рід занять батьків, місячний прибуток на

одного члена сім'ї. В нашому дослідженні в 55 % випадків прибуток сімей був нижчим встановленого прожиткового мінімуму.

За результатами анкетування виділено сім'ї, в яких якість самозберігаючої поведінки була задовільною (64,5 %) та незадовільною (35,5 %). Зважали на свідоме ставлення до свого здоров'я, рівень санітарної культури, стиль життя. Проведено розподіл досліджених сімей за групами ризику (табл. 2).

В результаті аналізу літературних джерел та даних власних досліджень було виділено кілька ієрархічних мотиваційних систем, на базі яких реалізується самозберігаюча поведінка (рисунок):

1. Інтринсивно-мотивована модель «досягнення успіху». Типовими є висока самооцінка, ціннісні орієнтації на досягнення успіху, добробут (екзистенціальні й матеріальні), високі показники за шкалами домінування.

2. Інтринсивно-мотивована модель «досягнення любові». Типовою є висока самооцінка. Як основні фігурують гуманістичні та традиційні цінності.

3. Інтринсивно-мотивована модель «уникання хвороби». Провідним драйвом є страх перед хворобою або травмою та впевненість в ефективності профілактичних заходів, до яких вдається індивід.

4. Інтринсивно-мотивована модель «фатальності». Характеризується негативізмом, високим рівнем тривожності. Респонденти розглядали хворобу («нездоров'я») як незаперечний факт, не вдавалися до якихось самозберігаючих активних дій.

5. Екстринсивно-мотивована модель «рецепції». Превалюють атитюдні зовнішнього впливу. Характерні високі показники за 5–7 шкалами тесту Лірі. Дитина керується відомими алгоритмами пропонованої моделі поведінки, не осмислюючи значущості окремих дій.

6. Екстринсивно-мотивована модель «імітації». Поведінка визначається стереотипом, прийнятим у підлітковій групі або індивідуально. Повного усвідомлення значущості дій, що виконуються, немає. Зміна поведінки визначається зміною об'єкта для наслідування.

7. Екстринсивно-інтринсивно-мотивована модель «заперечення». Поведінка є проявом протесту. Для цієї групи характерна сенситивність, нестійкість, висока збуджуваність.

8. Недиференційована модель. Поведінка визначається комбінацією різних атитюдів та драйвів. Характерна для підлітків з низькою самооцінкою та емотивною нестійкістю.

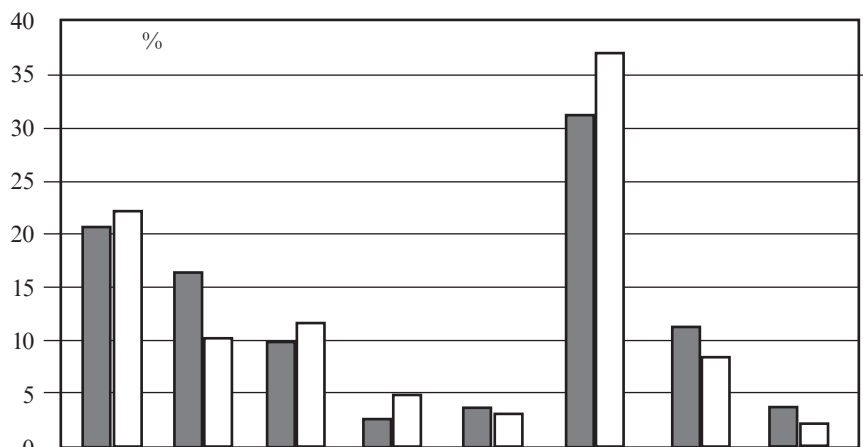


Рисунок. Типи мотиваційного забезпечення самозберігаючої поведінки

Ми дослідили структуру мотиваційного забезпечення у зв'язку з якістю самозберігаючої поведінки підлітків. За результатами анкетування найчастішими формами ризикової поведінки були паління, вживання алкогольних напоїв, переїдання та недостатня фізична активність (табл. 3)

Ці дані узгоджувалися з результатами оцінки самозберігаючої поведінки членів родини.

Найбільш чутливі до сімейних факторів підлітки, віднесені нами до типів «досягнення успіху» та «імітації». Очевидно, ці типи є найбільш чутливими до впливів на сімейне середовище, й активні стратегії щодо формування здорового способу життя будуть для них найбільш ефективними. Це особливо важливо, зважаючи на велику частку цих типів у загальній структурі мотиваційного забезпечення

самозберігаючої поведінки (до 57 %).

Наші дослідження свідчать про більш високу якість самозберігаючої поведінки у дівчат усіх типів мотиваційного забезпечення. Найменш сприятливими у відношенні поширеності ризикової поведінки є моделі «фатальності» та «заперечення», найбільш безпечними — моделі «досягнення успіху» та «досягнення любові». Висока частота ризикової поведінки підлітків, що мають «імітаційний» тип мотиваційного забезпечення, свідчить про значний негативний вплив середовища та значну привабливість форм поведінки, які усвідомлюються як ознаки дорослішання.

Розглядаючи порівняльну значущість зовнішніх та внутрішніх факторів, ми дійшли висновку, що хоча підлітки при виборі стратегії самозбе-

рігаючої поведінки реагують на деякі зовнішні мотивуючі фактори — краща робота, висока заробітна платня та ін., насправді найбільш важливими мотиваторами для більшості з них є внутрішні — повага до себе, визнання, більша впевненість у власних силах, самореалізація. Значно менше значення має наявність психопатологічних та психосоматичних проявів — за винятком тривожності. Переважання у цій віковій групі мотивацій «досягнення успіху» та «імітації» свідчить про значну неоднорідність умов формування у підлітків здорового способу життя.

На нашу думку, найбільш ефективними будуть стратегії з формування здорового способу життя, що враховують тип мотиваційного забезпечення. Тематика і тексти лекцій, бесід, програм засобів масової інформації повинні враховувати специфіку різних груп. Доцільно мати мінімальний набір матеріалів для групи підлітків з мотивацією досягнення успіху (школа лідерства), з імітаційною мотивацією (заміна негативного зразка на позитивний). Активні втручання щодо модифікації мотивації (психологічної корекції) повинен здійснювати спеціаліст-психолог. Окремі інформаційні впливи може здійснювати спеціально підготовлена медична сестра. Сімейний лікар, лікар підліткового кабінету, шкільний лікар можуть виконувати контрольні функції, оцінюючи динаміку зміни стану здоров'я підлітків на фоні профілактичних заходів, що проводяться в осередку (школі, ліцеї, ПТУ). Запропоновані нами інструменти оцінки мотиваційної складової можуть бути використані при складанні валеологічного паспорта родини сімейним лікарем. Зокрема, доцільно для визначення ризиків за ставленням до свого здоров'я та способу життя використовувати анкети, по-

Таблиця 1

Характеристика середовища проживання за даними опитування та офіційними джерелами у 2002 р.

Район	Населення	Кількість опитаних	Суб'єктив. оцінка	Об'єктив. оцінка	Відповідність, %
Приморський	132 000	210	2,2	2	80
Київський	255 000				
Центральний	89 300	190	2,3	3	50
Жовтневий	36 900				
Малиновський	151 400				
Суворовський	151 400	163	3,5	4	60
Ленінський	69 500				
Іллічівський	84 400				

Таблиця 2

Розподіл сімей обстежених підлітків за групами ризику

Група ризику	Кількість сімей	% від загальної кількості
За способом життя	200	35,5
За спадковістю	10	1,8
За санітарною культурою	22	3,9
Екологічного ризику	—	—
За умовами праці	15	2,7
За ставленням до свого здоров'я	200	35,5
За шкідливими звичками	180	32,0
За наявністю хронічних захворювань	55	9,8
Дітей, що часто і тривало хворіють	49	8,7
За незадовільними житлово-побутовими умовами	9	1,6

## Поширеність ризикової поведінки серед підлітків із різними типами мотиваційного забезпечення

Тип мотиваційного забезпечення	Стать	Кількість		Форми ризикової поведінки							
				Паління		Алкоголь		Переїдання		Гіпокінезія	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Досягнення успіху	Хлопчики	60	22,2	15	25	7	11,7	10	16,7	10	16,7
	Дівчатка	61	20,8	9	14,8	5	8,2	13	21,3	8	13,1
Досягнення любові	Хлопчики	28	10,4	6	21,4	4	14,3	3	10,7	9	32,1
	Дівчатка	49	16,7	6	12,2	3	6,1	9	18,4	10	20,4
Уникання хвороби	Хлопчики	32	11,9	3	9,4	3	9,4	4	12,5	5	15,6
	Дівчатка	29	9,9	1	3,4	3	10,3	3	10,3	6	20,7
Фатальність	Хлопчики	13	4,8	9	69,2	5	38,5	2	15,4	3	23,1
	Дівчатка	8	2,7	8	100	4	50	6	75	4	50
Рецепція	Хлопчики	8	3,0	—	—	1	12,5	3	37,5	3	37,5
	Дівчатка	10	3,4	—	—	—	—	4	40	2	20
Імітація	Хлопчики	100	37,0	60	60	22	22	16	16	13	13
	Дівчатка	92	31,4	35	38	20	21,7	14	15,2	18	19,6
Заперечення	Хлопчики	23	8,5	20	87,0	9	39,1	6	26,1	5	21,7
	Дівчатка	33	11,3	22	66,7	5	15,2	9	27,3	5	15,2
Недиференц.	Хлопчики	6	2,2	3	50	2	33,3	-	-	1	16,7
	Дівчатка	11	3,8	1	9,1	2	18,2	3	27,3	2	18,2

дібні до тих, що були використані нами в цьому дослідженні.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Социальная гигиена (медицина) и организация здравоохранения / Под ред. Ю. П. Лисицына. — Казань: НПО Медикосервис, 1998. — 698 с.
2. Зайцева В. В., Сонькин В. Д. Технологии санитарного просвещения в 21 веке: реальность и перспективы // Мед. технологии. — 2000. — Т. 6 — С. 24-29.
3. Проблемы формирования здорового образа жизни у учащихся образовательных учреждений / В. Р. Кучма, И. А. Демина, А. Н. Демин и др. // Гигиена и санитария. — 2000. — № 3. — С. 52-56.
4. Alonzo A. A. Health behavior: issues, contradictions and dilemmas // Soc. Sci. Med. — 1993. — Oct. — Vol. 37 (8). — P. 1019-1034.
5. Glanz K., Lewis M. L., Rimer B. K. Health Behavior and Health Education (2<sup>nd</sup> ed.). — San Francisco, CA: Jossey-Bass, 1997.
6. Kelly R. B., Zyzanski S. J., Ale-magno S. A. Prediction of motivation and behavior change following health promotion: role of health beliefs, social support, and self-efficacy // Soc. Sci. Med. — 1991. — Vol. 32 (3). — P. 311-320.
7. Health behaviour and the school environment in New South Wales, Australia / L. McLellan, C. Rissel, N. Donnelly, A. Bauman // Soc. Sci. Med. — 1999. — Sep. — Vol. 49 (5). — P. 611-619.
8. Robbins A. S., Spence J. T., Clark H. Psychological determinants of health and performance: the tangled web of desirable and undesirable characteristics // J. Pers. Soc. Psychol. — 1991. — Nov. — Vol. 61 (5). — P. 755-765.
9. School attendance, health-risk behaviors, and self-esteem in adolescents applying for working papers / A. L. Suss, B. K. Tinkelman, K. Freeman, S. B. Friedman // Bull. N-Y Acad. Med. — 1996. — Vol. 73 (2). — P. 255-266.
10. Weiss G. L., Larsen D. L., Baker W. K. The development of health protective behaviors among college students // J. Behav. Med. — 1996. — Apr. — Vol. 19 (2). — P. 143-161.

УДК 613.86-96:616.08

В. О. Колоденко, Ю. М. Ворохта

## ОЦІНКА МОТИВАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ САМОЗБЕРІГАЮЧОЇ ПОВЕДІНКИ В СИСТЕМІ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ

Автор пропонує критерії диференціації цільових груп підліткового населення за якістю мотиваційного забезпечення самозберігаючої поведінки. Оцінка ризиків за способом життя та мотиваційного забезпечення важлива для системи первинної профілактики і маркетингу здоров'я. Сімейні лікарі можуть використовувати розроблені опитувальники при заповненні валеологічного паспорта сім'ї та у програмах гігієнічної просвіти.

**Ключові слова:** мотивація, самозберігаюча поведінка, фактори ризику, первинна профілактика.

UDC 613.86-96:616.08

V. O. Kolodenko, Yu. M. Vorokhta

## ASSESSMENT OF MOTIVATION FOR HEALTHY BEHAVIOR IN THE SYSTEM OF PRIMARY PREVENTION

The author proposes criteria for differentiation of the target groups of adolescents by the quality of motivation to health related behavior. An assessment of risks by life style and its motivation is important for primary prevention and health marketing. Family physicians can use developed questionnaires during completing valedological passport of the family and in health education programs.

**Key words:** motivation, healthy behaviour, risk factors, primary prevention.

УДК 616.711-018.3

О. І. Продан, *д-р мед. наук*, В. А. Колесниченко, *д-р мед. наук*

## ОСТЕОХОНДРОПАТІЯ ХРЕБТА: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*Інститут патології хребта і суглобів ім. М. І. Ситенка АМН України*

Остеохондропатія хребта (хвороба Шойермана, юнацький кіфоз) посідає провідне місце у структурі вертебральної патології юнацького віку. За даними різних авторів, у загальній популяції захворювання зустрічається з частотою 6,4–8,2 % і характеризується чіткою тенденцією до постійного зростання [22; 44; 66].

Кіфотична деформація хребта вперше описана А. Schanz [58] у 1911 р., а в самостійну нозологічну форму захворювання виділено Н. W. Scheuermann [59] у 1920 р. як *osteochondritis juvenilis dorsi*, або «кіфоз підмайстра».

Етіологія і патогенез остеохондропатії хребта остаточно не з'ясовані. На сьогодні запропоновано понад 10 теорій, які пояснюють розвиток клінічних та рентгенологічних ознак захворювання, багато з яких являють лише історичний інтерес.

Так, впродовж багатьох років остеохондропатія хребта розглядалася як захворювання, яке розвивається в період осифікації та синостозування кільцеподібних апофізів з тілами хребців, має позитивну вікову динаміку та сприятливий прогноз [1; 15; 17; 64]. Захворювання традиційно розцінювалось як асептичний некроз кільцеподібних апофізів тіл хребців унаслідок тривалих статичних навантажень. Патологічна перебудова кільцеподібних апофізів призво-

дить до дезорганізації росту тіл хребців переважно в передніх відділах і, відповідно, до їх клиноподібної деформації з подальшим формуванням ригідного кіфозу ураженого відділу хребта [49; 59]. Однак у подальшому було виявлено, що гістологічна картина порушеної осифікації кільцеподібних апофізів тіл хребців при остеохондропатії полягає у рідшому, ніж у нормі, розміщенні зменшених острівців кальцифікації у вільному матриці [41]. На рентгенограмах ці ділянки візуалізуються зі збільшеною рентгенощільністю, яку Н. W. Scheuermann [59] трактував як асептичний некроз. У жодному з подальших морфологічних досліджень при остеохондропатії не було виявлено ознак некрозу кістки в уражених апофізах тіл уражених хребців [26; 30; 41; 61; 62].

Згідно з сучасними уявленнями, остеохондропатія належить до групи спадково схильних, або диспластичних захворювань хребта. В основі таких захворювань лежать аномалії розвитку хребтового сегмента, які під дією зовнішніх факторів (і, зокрема, навантаження) призводять до адаптивних структурних перебудов, функціональні наслідки яких можуть проявлятися клінічно [5].

Вперше думку про «природжену природу» остеохондропатії хребта, «тканинну неспроможність — ураження кіс-

ток, зв'язок і м'язів в однаковій мірі» у 1917 р. висловив W. Schulthess [63]. У свою чергу G. Schmorl [61] розглядав хворобу як «природжену недостатність — результат дефекту розвитку ... замикальних хрящових пластинок і, в окремих випадках, міжхребцевих дисків». До групи спадково зумовлених, або дизонтогенетичних, захворювань хребта остеохондропатію віднесла й Е. А. Абальмасова [2].

Вихідною диспластичною деформацією при остеохондропатії є структурна аномалія замикальних пластинок тіл хребців у вигляді зміни контурів: у грудних сегментах — їх потовстішання, у поперекових — двовипуклі та увігнуто-випуклі замикальні пластинки [14]. Цим макроструктурним аномаліям відповідає порушення синтезу [41] та агрегації [25] колагену, високий вміст протеогліканів на фоні зниженого вмісту глікопротеїнів [41], а також зменшення співвідношення колаген/протеоглікани [23].

Дані, отримані при морфологічних дослідженнях хребтових сегментів з ознаками остеохондропатії, відображають стадію прогресування захворювання. У зв'язку з цим не виключено, що відомі сьогодні патогенетичні структурні аномалії можуть бути наслідком більш ранніх структурно-функціональних змін біополімерних молекул сполучної тканини.

Логічним є те, що порушення контурів замикальних пластинок тіл хребців та механохімічні зміни біополімерних макромолекул є взаємопов'язаними ланками патогенезу остеохондропатії хребта. Разом зі змінами органічного матрикса замикальних пластинок при остеохондропатії відбувається метаболічний дисбаланс у підпластинкових ділянках росту, де, окрім ушкодження матриксних структур, виявляються ще й порушення поділу та диференціювання хондробластів [6], а також десинхронізація процесів енхондральної осифікації та кісткового ремоделювання з порушенням архітекtonіки трабекулярної кістки [41] — появою в губчастій кістковій тканині ділянок локального остеопорозу та локальної гіперплазії. Це, в свою чергу, зменшує міцність тіла хребця до сприйняття постійних для хребта компресійних навантажень. У таких умовах можливі провали елементів міжхребцевих дисків через змінені ділянки замикальних пластинок та їхнє подальше інтраспонгіозне просування з формуванням гриж Шморля не лише за підвищених навантажень [10; 42; 47; 65], але й навіть внаслідок повсякденних фізіологічних навантажень [21; 61] та ортостатичного положення [68]. Саме остеопороз трабекулярної кістки тіл хребців [16; 24] характерний для остеохондропатії та сприяє патогномонічному для даного захворювання порушенню формоутворення тіл хребців.

Надмірне навантаження периферичних відділів тіла хребця (зокрема вентральних) може призводити до клиноподібної деформації його передніх відділків, у низці випадків — зі збільшенням передньозаднього розміру тіла хребця. Механізм «подовження» сагітального розміру тіла хребця полягає в порушенні темпів і послідовності осифікації кільце-

подібних апофізів та реактивної осифікації передньої поздовжньої зв'язки при остеохондропатії [17; 18]. Зміна геометрії переднього опорного комплексу змінює напрямок вектора сили компресії, яка діє на хребцевий сегмент, і частину компресійних навантажень тепер сприймає задній опорний комплекс, що зрештою призводить до компенсаторного скорочення та потовщення ніжок дуг хребців, потовщення дуг та суглобних відростків, тобто до анатомічного зменшення сагітального діаметра центральної частини хребтового каналу і його бічних заглиблень.

У клінічному перебігу остеохондропатії виділяють класичну та атипову форми. Класична — з S-подібною деформацією хребта у сагітальній площині — первинним фіксованим грудним чи грудноперековим кіфозом та компенсаторним поперековим гіперлордозом [19; 36; 67] зустрічається в 41,3–51 % спостережень [1; 3; 22; 43]. До атипових варіантів належить поперекова остеохондропатія [50; 65], а також випадки з рентгенологічними ознаками захворювання у грудному та грудноперековому відділах зі згладженими або збереженими вигинами хребта і з клінічною маніфестацією на рівні поперекового відділу [7; 32].

Вірогідна діагностика остеохондропатії здійснюється лише в стадії прогресування, в якій з появою кільцеподібних апофізів тіл хребців проявляються усі патогномонічні ознаки хвороби. Слід підкреслити, що рентгенологічна семіотика захворювання випереджає його клінічні прояви, у зв'язку з чим пошук ранніх рентгенологічних ознак, зокрема остеохондропатії, є непростим завданням.

Початкові ознаки хвороби ідентичні при обох формах остеохондропатії, незалежно від локалізації уражених хребце-

вих сегментів. Вони проявляються збідненою, синдромологічно неокресленою симптоматикою і виявляються частіше катамнестично. Відмічаються підвищена стомлюваність, відчуття дискомфорту, епізодичний малоінтенсивний біль у хребті. Ці відчуття, як правило, минають після нічного відпочинку.

Подальший клінічний перебіг остеохондропатії при класичній та атиповій її формах мають відмінності.

Рентгенологічно визначається клиноподібна деформація тіл хребців, зміни замикальних пластинок (багато-контурність, переривчастість), зниження висоти міжхребцевих проміжків, кіфотична деформація хребта (початок клінічної маніфестації).

Формування ригідного грудного та грудноперекового кіфозу супроводжується змішаними болями (як місцевими, так і віддаленими у суміжному відділі хребта) за типом спондилартралгії як на рівні первинного викривлення, так і на рівні компенсаторного поперекового гіперлордозу. Ще при нефіксованому кіфозі виявляється найбільш рання і достовірна клінічна ознака класичної форми остеохондропатії — обмеження об'єму рухів в уражених хребтових сегментах і на рівні компенсаторної поперекової протидеформації [9]. Рентгенологічно виявляється характерна для остеохондропатії стадійність рентгенологічних проявів (стадії початку, прогресування і відновлення).

У перебігу хвороби відбувається розвиток дислокаційного спондилоартрозу, артрозу реберно-хребцевих суглобів у грудних хребцевих сегментах [7], а також гіперпластичного спондилоартрозу та дегенеративного гіперпластичного стенозу хребтового каналу на рівні компенсаторного поперекового гіперлордозу [13].

При S-подібній деформації хребта в сагітальній площині спостерігається передній нахил крижів. При цьому надмірні тангенціальні навантаження, які виникають у міжсуглобовій частині дуги нижньопоперекових хребців уздовж довгастої осі дуги [34; 40], можуть спричинити потоншення та подовження цієї ділянки дуги і можливий її стресовий перелом з утворенням істмічного спондилолізу, який буває у 8–10 % хворих з класичною формою остеохондропатії [35; 38; 52; 53].

При значній величині первинного кіфозу (зазвичай, понад 75°) можливий розвиток спінального синдрому. Таке ускладнення частіше спостерігається у третій декаді життя і є наслідком передньої компресії спинного мозку при дислокації останнього, а також екструзій грудних міжхребцевих дисків [28; 54; 70; 71], які часто поєднуються з екстрадуральними кістами [31; 33; 44]. Як правило, у таких хворих реєструється нижній спастичний парапарез, у деяких випадках із порушенням функції тазових органів.

Клінічний перебіг атипових варіантів остеохондропатії відрізняється більшою варіабельністю при клиноподібній деформації тіл хребців та грижах Шморля.

Формування гриж Шморля супроводжується досить інтенсивними болями як місцевими, так і з іррадіацією в нижні кінцівки, яскравими міотонічними реакціями з анталгічною кіфосколіотичною деформацією тулуба [8; 50; 65]. Розвиток такого «хімічного радикуліту» зумовлений подразненням волоконцеф синуввертебрального нерва біологічно активними продуктами деструкції тканин диска. У подальшому відмічається досить тривалий період клінічної ремісії. Однак втрата речовини диска призводить до прогресуючої дифузної дистрофії

і, надалі, до фібротизації диска із втратою його висоти, інклінації суглобних відростків з неминучим розвитком гіперпластичного спондилоартрозу.

При клиноподібній деформації тіл хребців відмічається, як правило, поступовий початок захворювання з розвитком клінічних синдромів: дискалігчного (внутрішньодискові переміщення драглистого ядра, протрузії та екструзії міжхребцевих дисків), спондилоартрозу, нестабільності хребцевих сегментів, а також диспластичного стенозу каналу хребта. Слід зазначити, що уже з 14–15 років виявляється сполучення кількох клінічних синдромів, частота змішаних синдромів з віком збільшується. Домінуючим синдромом, практично неминучим при атиповій остеохондропатії, є гіперпластичний спондилоартроз. Останній розвивається як внаслідок дислокації суглобних відростків при зниженні висоти проміжку між тілами хребців, так і внаслідок гіперпластичної перебудови в процесі морфогенезу хребцевих сегментів [14].

Лікування хворих на остеохондропатію хребта розпочинається при маніфестації клініко-рентгенологічних проявів і, по суті, є симптоматичним. У зв'язку з цим невисока ефективність лікування у деяких випадках стає майже неминучою, що визначає «клінічну долю» таких пацієнтів.

При класичній формі захворювання лікувальні заходи спрямовані перш за все на корекцію кіфотичної деформації.

Консервативне лікування проводиться за традиційною схемою: корсетотерапія, лікувальна гімнастика, масаж, загальнозміцнювальне лікування. Корсетотерапія є головним елементом у лікуванні таких хворих і використовується, окрім корекції первинного кіфозу, також для розвантаження хребта та зменшення

больового синдрому. Лікувальна гімнастика і масаж спрямовані на зміцнення м'язів тулуба.

Слід зазначити, що консервативна терапія таких хворих, на жаль, є малоефективною. Початкова величина первинного кіфозу (в середньому 62–64°; від 45 до 80°) одразу після закінчення корсетотерапії зменшується в середньому на 21°, однак кінцева корекція не перевищує 6° [29; 51; 57]. Мабуть, і сьогодні ще актуальним є песимістичний прогноз С. А. Рейнберга [15], який був виголошений у 1964 р.: «Незважаючи на всі лікувальні заходи, кіфоз не може бути випрямлений і залишається стійким на все життя».

Проблема хірургічної корекції деформації хребта при остеохондропатії також остаточно не вирішена. Оперативне лікування застосовується у хворих з грудним та груднопоперековим кіфозом, який перевищує 50–60°, постійним больовим синдромом із використанням комбінованого (переднього і заднього) [37; 56], передньозаднього або заднього [39] спондилодезу, сегментарних компресуючих конструкцій [36; 55]. Частіше реєструються відмінні та добрі результати лікування: незначна, в середньому 5,75°, втрата післяопераційної корекції первинного викривлення, зменшення компенсаторної поперекової протидеформації, зникнення больового синдрому. Однак відмічаються й невдачі: істотна втрата післяопераційної корекції у віддалені терміни спостереження [46; 56; 69], розвиток спінальних ускладнень [27; 30], спондилодез, який не відбувся [20; 45], гіперкорекція кіфотичної деформації з порушенням хребтово-тазового балансу [39; 45].

Лікувальна тактика при атипових варіантах остеохондропатії хребта визначається провідним клінічним синдромом.

У консервативному лікуванні використовуються корсетотерапія, традиційне лікування (для розвантаження хребта), лікувально-діагностичні блокади і медикаментозне лікування, спрямовані на зменшення больового синдрому, а також зняття набряку і венозного застою в зоні дискрадікулярного конфлікту. Значна увага в лікуванні цієї категорії хворих надається розвитку м'язового корсета, для чого використовується лікувальна гімнастика з вантажами, тонізуючий ручний масаж, фізіотерапевтичне лікування [11; 48; 60].

Для припинення гострого больового синдрому, зумовленого функціональними блокадами, застосовується мануальна терапія. Особливості лікувальної тактики і рецептури мануальних впливів у таких хворих пов'язані як з патогенетичними особливостями захворювання (наявністю трабекулярного остеопорозу), так і з наявністю виражених міотонічних реакцій, властивих пацієнтам молодого віку. У зв'язку з цим у даній категорії хворих переважає застосування постізометричної релаксації та прийомів мобілізації. І лише при безуспішності спроб усунення функціональних блоків за допомогою цих прийомів можливе застосування обережних довговажелевих маніпуляцій. Контактні маніпуляції можуть застосовуватися лише у виняткових випадках [12].

У хірургічному лікуванні хворих з атипичними варіантами остеохондропатії патогенетично обґрунтовано (наявністю трабекулярного остеопорозу і полісегментарною дифузною дистрофією міжхребцевих дисків) виконання реконструктивно-відновних операцій зі збереженням висоти опори між тілами хребців [4; 8].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Абальмасова Е. А.* Диагностика и лечение заболеваний и повреждений

позвоночного столба у детей: Актовая речь. — М., 1986. — 34 с.

2. *Абальмасова Е. А.* Дизонтогенетические изменения у детей как одна из причин остеохондрозов взрослых // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1982. — № 12. — С. 25-31.

3. *Абальмасова Е. А., Свищов А. П.* Остеохондропатия позвоночника // Актуал. вопр. профилактики и лечения сколиоза у детей. — М., 1984. — Вып. 22. — С. 183-190.

4. *Волков Е. Б., Грунтовский Г. Х., Колесниченко В. А.* Хирургическая тактика при остеохондропатиях поясничного отдела позвоночника // Актуал. вопросы вертебологии. — Новосибирск, 1991. — С. 88-90.

5. *Волков Е. Б., Продан А. И.* Диспластический спондилолистез. Основные вопросы этиологии, патогенеза и стратегии лечения // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1997. — № 2. — С. 93-99.

6. *Калашикова Е. В.* Патогенез болезни Шойермана — Мау: клинико-эксперим. исслед.: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.22 / Новосибирский НИИТО. — Новосибирск, 1999. — 41 с.

7. *Колесниченко В. А.* Остеохондропатия позвоночника. Ранняя диагностика и прогнозирование течения заболевания: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.21. — К., 2001. — 34 с. / ИППС им. проф. М. И. Ситенко АМНУ.

8. *Колесниченко В. А.* Клинико-рентгенологические проявления и основные принципы лечения больных остеохондропатией позвоночника // Междунар. мед. журн. — 1999. — № 3. — С. 41-44.

9. *Колесниченко В. А., Мезенцев А. А.* Особенности ранней диагностики остеохондропатии позвоночника // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1999. — № 3. — С. 97-103.

10. *Функциональная структурная перестройка вентральных отделов грудных и поясничных сегментов позвоночника у спортсменов / С. В. Макаревич, И. Р. Воронович, В. Н. Николаев, О. И. Дулуб // Мед. биомеханика. — Рига, 1986. — Т. 2. — С. 520-522.*

11. *Остеохондроз позвоночника у детей / Н. И. Хвисяк, А. И. Продан, С. С. Пухачева и др. — К.: Здоров'я, 1985. — 104 с.*

12. *Принципы коррекции острого болевого синдрома у детей и подростков с ювенильным остеохондрозом / Г. Х. Грунтовский, С. П. Исаев, Е. Б. Волков, В. А. Колесниченко.*

13. *Продан А. И.* Стеноз поясничного отдела позвоночного канала: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.22. — Харьков, 1994. — ХНИИОТ. — 46 с.

14. *Продан А. И., Колесниченко В. А.* Эволюция структурных и функциональных изменений поясничного сегмента при диспластических заболеваниях позвоночника // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н.

Приорова. — 2002. — № 3. — С. 36-41.

15. *Рейнберг С. А.* Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов: В 2 т. — М.: Медицина, 1964. — Т. 2. — 571 с.

16. *Рожинская Л. Я.* Остеопороз: диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена // Клин. лаб. диагностика. — 1998. — № 5. — С. 25-32.

17. *Садофьева В. И.* Нормальная рентгеноанатомия костно-суставной системы у детей. — Л.: Медицина, 1990. — 216 с.

18. *Сизов В. А.* О дифференциальной диагностике передних хрящевых узлов тел поясничных позвонков // Врачеб. дело. — 1984. — № 4. — С. 85-88.

19. *Цивьян Я. Л.* Болезнь Шойермана — Мау и ее лечение // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1985. — № 1. — С. 64-68.

20. *Цивьян Я. Л.* Оперативное лечение горбов. — М., 1973. — 263 с.

21. *Шапиро М. М.* Роль межпозвоночного диска в патологии позвоночника: Дис. ... д-ра мед. наук. — Минск, 1939. — 139 с.

22. *Ali R. M., Green D. W., Patel T. C.* Scheuermann's kyphosis // Curr. Opin. Pediatr. — 1999. — Vol. 11, N 2. — P. 70-75.

23. *Malattia di Scheuermann. I: Studio ormonale, progressi in patologia vertebrale / E. Ascani, P. Borelli, G. la Rossa et al. // Le Cifosi. — 1982. — Vol. 5. — P. 181-197.*

24. *Osteoporosis: A possible aetiological factor in the development of Scheuermann's disease / L. A. Ashton, J. Stephen, A. Nabavi-Tabrizi et al. // J. Orthop. Surg. (Hong Kong). — 2001. — Vol. 9, N 1. — P. 15-21.*

25. *Aufdermaur M.* Juvenile kyphosis (Scheuermann's disease): radiography, histology and pathogenesis // Clin. Orthop. — 1961. — Vol. 154. — P. 166-174.

26. *Aufdermaur M., Spycher M.* Pathogenesis of osteochondrosis juvenilis Scheuermann // J. Orthop. Res. — 1964. — Vol. 4. — P. 452-457.

27. *One hundred years of orthopedics in the Netherlands. IV. Spinal abnormalities / H. D. Been, A. van Ooij, B. E. Veraart, G. H. Slot // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 1998. — Vol. 142, N 18. — P. 1009-1015.*

28. *Bhojraj S. Y., Dandawate A. V.* Progressive cord compression secondary to thoracic disc lesions in Scheuermann's kyphosis managed by posterolateral decompression, interbody fusion and pedicular fixation. A new approach to management of a rare clinical entity // Eur. Spine. — 1994. — Vol. 3. — P. 66-69.

29. *Boni T., Min K., Hefti F.* Idiopathic scoliosis and Scheuermann's kyphosis. Historical and current aspects of conservative treatment // Orthopade. — 2002. — Vol. 31, N 1. — P. 11-25.

30. *The surgical management of patients with Scheuermann's disease: a*

- review of twenty-four cases managed by combined anterior and posterior spine fusion / D. S. Bradford, K. B. Ahmed, J. H. Moe et al. // *J. Bone Joint Surg.* — 1980. — Vol. 62-A. — P. 705-712.
31. Chiu K., Luk K. D. Cord compression caused by multiple disc herniations and intraspinal cyst in Scheuermann's disease // *Spine.* — 1995. — Vol. 20. — P. 1075-1079.
32. Cleveland R. H., Delong G. R. The relationship of juvenile lumbar disc disease and Scheuermann's disease // *Pediatr. Radiol.* — 1981. — Vol. 10, N 3. — P. 161-164.
33. Cloward R. B., Bucy P. C. Spinal extradural cyst and kyphosis dorsalis juvenilis // *Am. J. Roentg.* — 1937. — Vol. 38. — P. 681-706.
34. Cyron B. M., Hutton W. L. Variation of cortical bone across the pars interarticularis of L5: A predisposing factor in spondylolysis? // *Spine.* — 1979. — Vol. 4. — P. 163.
35. Dreyzin V., Esses S. I. A comparative analysis of spondylolysis repair // *Spine.* — 1994. — Vol. 19. — P. 1909-1915.
36. Ferreira-Alves A., Resina J., Palma-Rodrigues R. Scheuermann's kyphosis. The Portuguese technique of surgical treatment // *J. Bone Joint Surg.* — 1995. — Vol. 77-B. — P. 943-950.
37. de Jonge T., Illes T., Bellyei A. Surgical correction of Scheuermann's kyphosis // *Int. Orthopedics.* — 2001. — Vol. 25, N 2. — P. 70-73.
38. Hensinger R. N. Current concepts review. Spondylolysis and spondylolisthesis in children and adolescents // *J. Bone Joint Surg.* — 1989. — Vol. 71-A, N 7. — P. 1098-1107.
39. Analysis of the sagittal plane after surgical management for Scheuermann's diseases: a view on overcorrection and the use of anterior release / A. J. Hosman, D. D. Langeloo, M. de Cleuver et al. // *Spine.* — 2002. — Vol. 27, N 2. — P. 167-175.
40. Hutton W. C., Stott J. R. R., Cyron B. M. Is spondylolysis a fatigue fracture? // *Spine.* — 1977. — Vol. 2. — P. 202-206.
41. Ippolito E., Ponseti I. V. Juvenile kyphosis. Histological and histochemical studies // *J. Bone Joint Surg.* — 1981. — Vol. 63-A. — P. 175-182.
42. Injuries in adolescent spine exposed to compressive loads: an experimental cadaveric study / L. Karlsson, O. Lundin, L. Ekstrom et al. // *J. Spine Disord.* — 1998. — Vol. 11, N 6. — P. 501-507.
43. Scheuermann's juvenile kyphosis / J. J. Lemire, D. R. Mierau, C. M. Crawford, A. K. Dzus // *J. Manipulative Physiol. Ther.* — 1996. — Vol. 19. — P. 195-201.
44. Diagnosis and treatment of thoracic myelopathy due to degenerative thoracic spine disease / Z. Li, Z. Li, C. Liu et al. // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* — 2000. — Vol. 38, N 11. — P. 815-817.
45. Lowe T. G. Scheuermann's disease // *Orthop. Clin. North Am.* — 1999. — Vol. 3, N 3. — P. 475-487.
46. Lowe T. G., Kasten M. D. An analysis of sagittal curves and balance after Cotrel-Dubousset instrumentation for kyphosis secondary to Scheuermann's disease // A review of 32 patients. — 1994. — Vol. 19. — P. 1680-1685.
47. Injuries in adolescent porcine spine exposed to mechanical compression / O. Lundin, L. Ekstrom, M. Hellstrom et al. // *Spine.* — 1998. — Vol. 23. — P. 2574-2579.
48. Mason D. E. Back pain in children // *Pediatr. Ann.* — 1999. — Vol. 28, N 12. — P. 727-738.
49. Mau C. Experimentelle Untersuchung zur Frage der pathologische Anatomie der Juvenile Kyphose // *Z. Orthop. Chir.* — 1929. — Bd. 51. — S. 12-23.
50. Acute traumatic intraosseous disc herniation / I. W. McCall, W. N. Park, J. B. O'Brien, V. Seal // *Spine.* — 1985. — Vol. 10. — P. 134-137.
51. Montgomery S. P., Erwin W. E. Scheuermann's kyphosis - long-term results of Milwaukee brace-treatment // *Spine.* — 1981. — Vol. 6. — P. 5-8.
52. Moon M. S. The pathomechanism of isthmus lumbar spondylolisthesis: a biomechanical study in immature calf spines // *Spine.* — 1999. — Vol. 24. — P. 731-732.
53. Ogilvie J. W., Sherman J. Spondylolysis in Scheuermann's disease // *Spine.* — 1987. — Vol. 12. — P. 251-253.
54. Disc degeneration in Scheuermann disease / H. Paajanen, A. Alanen, M. Erkintalo et al. // *Skeletal Radiol.* — 1989. — Vol. 18. — P. 523-526.
55. Surgical treatment of Scheuermann's disease with segmental compression instrumentation / P. J. Papagelopoulos, R. A. Klassen, H. A. Peterson, M. B. Decutoski // *Clin. Orthop.* — 2001. — Vol. 386. — P. 139-149.
56. Poolman R. W., Been H. D., Ubags L. H. Clinical outcome and radiographic results after operative treatment of Scheuermann's disease // *Eur. Spine.* — 2002. — Vol. 6, N 1. — P. 561-569.
57. Scheuermann's kyphosis. Follow-up of Milwaukee brace treatment / B. Sachs, D. S. Bradford, R. Winter et al. // *J. Bone Joint Surg.* — 1987. — Vol. 69-A, N 1. — P. 50-57.
58. Schanz A. *Practische Orthopädie.* — Berlin, 1911. — 274 s.
59. Scheuermann H. W. Kyphosis dorsalis juvenilis // *Udeskr. Laeger.* — 1920. — № 3. — P. 385-393.
60. Schlenzka D. Investigation and therapy of spinal diseases in children and adolescents // *Duodecim.* — 1999. — Vol. 115, N 16. — P. 1779-1794.
61. Schmorl G. Die Pathogenese der juvenilen Kyphose // *Fortschr. Ged. Rontgen.* — 1930. — Bd. 41. — S. 359-383.
62. Schmorl G., Junghans H. The human spine in health and disease. Second edition. — New York, 1971. — 347 p.
63. Schulthess W. Die Pathologie und Therapie der Rückgratsverkrümmungen / Joachimsthal. Handbuch der orthopädischen Chirurgie. — Jena, 1917.
64. Sorenson K. M. Scheuermann's juvenile kyphosis: clinical appearances, radiography, etiology and prognosis. — Copenhagen, 1964. — 437 p.
65. Acute injuring of the vertebral ring apophysis and intervertebral disc in adolescent gymnasts / L. Sward, M. Hellstrom, B. O. Jacobsson, L. Peterson // *Spine.* — 1990. — Vol. 15. — P. 144-148.
66. Pott traid and Schmorl nodules. A historical overview of kyphosis with special reference to tuberculosis spondylitis and Scheuermann disease / M. A. Rauschmann, B. Habermann, M. Engelhardt, G. Schwetlick // *Orthopäde.* — 2001. — Vol. 39, N 12. — S. 903-914.
67. Tribus C. B. Scheuermann's kyphosis in adolescents and adults: diagnosis and management // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* — 1998. — Vol. 6, N 1. — P. 36-43.
68. Trueta I. The role of the vessels in osteogenesis // *J. Bone Joint Surg.* — 1973. — Vol. 52-B. — P. 402-418.
69. Wenger D. E. Scheuermann's kyphosis // *Spine.* — 1999. — Vol. 24. — P. 2630-2639.
70. Winter R. The treatment of spinal kyphosis. Current concepts review // *Int. Orthop.* — 1991. — Vol. 15, N 3. — P. 265-271.
71. Yablou J. S., Kasdon D. L., Levine H. Thoracic cord compression in Scheuermann's disease // *Spine.* — 1988. — Vol. 13. — P. 896-898.

УДК 616.711-018.3

О. І. Продан, В. А. Колесниченко  
ОСТЕОХОНДРОПАТІЯ ХРЕБТА: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Стаття є аналітичним оглядом літератури з основних питань етіології, патогенезу, клінічного перебігу та лікування остеохондропатії хребта.

**Ключові слова:** остеохондропатія хребта, огляд літератури.

UDC 616.711-018.3

A. I. Prodan, V. A. Kolesnichenko  
VERTEBRAL OSTEOCHONDROPATHY. CURRENT CONCEPTS REVIEW

The article is the current concept review on the basic questions of etiology, pathogenesis, clinical course and treatment of the vertebral osteochondropathy.

**Key words:** vertebral osteochondropathy, current concept review.



## КОМПЕНСАТОРНІ МЕХАНІЗМИ МОЗКОВОГО ГОМЕОСТАЗУ І СТІЙКИЙ ПАТОЛОГІЧНИЙ СТАН

*Одеський державний медичний університет*

Стійкий патологічний стан (СПС) — складний комплекс патологічних і компенсаторних процесів у мозку, характерний для хронічних захворювань мозку.

Одна з особливостей цього феномену, що також належить до найбільш типових форм патології, полягає в тому, що компенсаторні механізми створюють новий рівень мозкового гомеостазу і внаслідок своєї стійкості можуть ставати «жорсткими» ланками. Сформована при цьому матриця пам'яті забезпечує і підтримує в часі цю «жорсткість» патологічних станів і набуває біологічно негативного значення [1; 2].

Фіксууючись як імпринтинг пам'яті, стійкий патологічний стан може утримуватися протягом тривалого часу [1; 2]. Проблема зменшення компенсаторних можливостей мозку з віком становить інтерес не лише для неврологічної і нейрохірургічної клінік, але й для клініки захворювань, при яких важливе місце посідають ураження центральних регуляторних апаратів.

На підставі анатомо-фізіологічних і генетичної передумов, а також пам'яті, що формується індивідуально, у мозку в онтогенезі відбувається формування мозкових систем забезпечення різноманітних функцій. Цей процес характеризується подальшим обмеженням використання можливостей мозку [1; 2].

Формування численних мозкових систем відбувається за принципом розгортання й одночасного обмеження викорис-

тання можливостей мозку для даних цілей. Ці якості не є унікальною здатністю людського мозку, проте набувають у людини особливого значення. Мозкові системи забезпечення різноманітних функцій мають гнучкі і жорсткі ланки. Найбільшою кількістю гнучких ланок і відповідно великою кількістю можливостей володіють системи забезпечення вищих функцій мозку. Закріплення у процесі індивідуального розвитку відносно меншої кількості гнучких ланок у структурно-функціональних системах, що забезпечують сталість внутрішнього середовища організму і низку інших його функцій (наприклад, рухових), цілком адекватне для здорової людини, навпаки, при захворюваннях мозку різко обмежує використовувані його резерви.

При хронічних захворюваннях адаптація індивідууму до середовища відбувається, зазвичай, не за рахунок надолуження уражених ланок із резервів мозку, а за рахунок формування свого роду нового гомеостазу, нового стійкого стану [3]. Останній формується за перебудови активності дуже багатьох систем і структур мозку, у тому числі й тих, які попередньо неуражені. І досить часто в клінічній картині захворювання насамперед виявляється гіперактивність означених структур, а не прояви власне ураження.

Н. П. Бехтерева вважає, що стабільність стійкого патологічного стану, так само як і стійкого стану здоров'я, пов'язана з формуванням відповідної

матриці пам'яті — ця матриця забезпечує подолання стану нестабільності, тривале існування в умовах якого складне або навіть несумісне з життям [1; 2].

Складність подолання стійкого патологічного стану пов'язана насамперед із тим, що, як і при нормальному гомеостазі, умовно-компенсаторні реакції мобілізуються відповідною матрицею довготривалої пам'яті за будь-якої спроби змінити цей стан.

Матриця стійкого стану, забезпечуючи ієрархію і взаємодію різноманітних реакцій організму при стійких нормальному і патологічному станах, виступаючи необхідною умовою адаптації організму до середовища, відіграє своєрідну негативну роль при лікувальних впливах.

У перебігу хвороби зміна одного стійкого стану на інший відбувається через дестабілізацію: при лікуванні деяких хронічних захворювань нервової системи прагнуть досягти фази дестабілізації. Саме на дестабілізацію, як на своєрідний перехідний період, орієнтуються більше, ніж на зменшення проявів захворювання [4].

Стійкий патологічний стан — інтегральна величина. Вона складається із низки складових. Особливо важливими його детермінантами є: 1) початкове ураження мозку; 2) адаптивна гіперактивація інших, на початку мало або зовсім неуражених систем і структур мозку; 3) гіпер- і гіпоактивність загальних захисних механізмів мозку.

Механізмами, що підтримують стійкий патологічний стан, є: 1) первинне ушкодження мозку; 2) матриця довготривалої пам'яті, що фіксує і тим самим підтримує межі коливань нових параметрів стану мозку.

Таким чином, водночас з ураженням певних елементів мозку, а в більш загальному випадку й організму в цілому, при дослідженні і лікуванні хронічних захворювань важливо враховувати і фактор стійкого патологічного стану.

Стійкий патологічний стан перешкоджає процесу дестабілізації, без якого різко ускладнюється перебудова функцій мозку, на стан, ближчий до норми; СПС — один із важливих факторів адаптації організму до середовища. Процес у цьому розумінні біологічно корисний і в лікуванні відіграє роль ускладнюючого фактора.

Вплив на СПС можна розділити на 3 принципово різних типи:

1. У першому випадку лікування спрямоване на один з елементів СПС і проводиться за допомогою хірургічного методу, спрямованого на зниження активності компенсаторно-гіперактивних структур і систем мозку. Виникають передумови для створення стану, близького за клінічними проявами до більш низького рівня, ніж при здоров'ї, руйнування уражених або гіперактивних структур і їхнього фармакологічного пригнічення. Наприклад, хірургічне лікування гіперкінезів та епілепсії, що спрямоване на руйнування гіперактивної зони, симптоматичного шляху або патологічного осередку, є патогенетичним шляхом у сполученні з подальшою фармакотерапією, що сприяє підтримці і закріпленню досягнутого ефекту.

2. У другому випадку ефект досягається активацією можливостей мозку, дестабілізацією СПС і подальшою адаптивною перебудовою за раху-

нок використання активованих резервів мозку на стійкий стан, більш близький до норми. Другий тип лікування збагачується усе новими прийомами у межах від активації окремих мозкових структур і систем до загальної неспецифічної активації мозку, а також активного перенавчання мозку і штучного, цілеспрямованого створення ланок мозкових систем артифіційного стабільного функціонального зв'язку (АСФЗ) 1 і 2 [5; 6].

3. Третій варіант лікувальних заходів полягає у використанні механізмів власного неспецифічного, загального захисту мозку, моделюванні застосування впливів, принципово подібних до тих, які використовує сам мозок для захисту. Цей спосіб є найбільш перспективним у лікуванні епілепсії та психічних хвороб.

Альтернативний поділ цих типів лікування в реальних умовах навряд чи виправданий, але він необхідний для аналізу і патогенезу захворювань.

Феномен АСФЗ використовується як аргумент на користь уявлення про онтогенетичну мінімізацію територій мозку і можливості залучення до системи забезпечення напрямків зон мозку, які реально входили до неї раніше або можуть входити потенційно. При цьому йдеться не про формування нових зв'язків, яких не було, а про відновлення втраченого, без чого здоровий мозок навчився обходитися.

Формування феномена АСФЗ відбувається без багаторазових спільних стимуляцій 2 точок або повторних стимуляцій раніше неактивних точок на фоні етимізолу. Це — препарат антифеїнового ряду, якому притаманна властивість різко збільшувати можливість взаємодії в нервовій системі. У зв'язку з цим Ю. С. Бородкін [6] розглядає етимізол як неспецифічний коректор. Застосування етимізолу рідко по-

легшувало формування нових ланок, умикання їх до системи забезпечення напрямків [6]. Цей феномен раніше трактувався як близький до явища втілення. Не відкидаючи ролі цього механізму, Н. П. Бехтерева [1; 2] вказує, що АСФЗ насамперед відображає відновлення тих зв'язків у мозку, які існували раніше, але були загальмовані.

Причинами відхилення від нормальної діяльності окремих або багатьох систем організму, у тому числі й нервової, є фактори, які діють на людину тривалий час і стосуються великих контингентів, стаючи для людини екологічно значущими. Зокрема, це напружений темп життя, постійні інформаційні перевантаження, дефіцит часу, інформаційний дефіцит протягом тривалого часу.

Всі ці зміни виникли за порівняно невеликий проміжок часу в період науково-технічної революції без спеціальної підготовки нервової системи до цієї ситуації.

Інформаційна патологія вищої нервової діяльності (ВНД) виникає за несприятливого сполучення 3 таких факторів [8]:

1) визначення обсягу інформації, що належить опрацювати для прийняття важливого рішення;

2) фактора часу, відведеного для такого рішення;

3) рівня мотивації, що визначає значущість інформації та необхідність її опрацювання.

Інформація — це відомості, що є об'єктом передачі, збереження і переробки.

Варто враховувати, що не всі неврози мають психогенне походження.

У патології ВНД важливу роль відіграють концепція кіндлінгу СПС і механізми кіндлінгу, а також теорія генераторної, детермінантної і системної патології нервової системи.

Активатори мозку за тривалої повторної дії можуть відігравати роль ефекторів кіндлінгу. Кіндлінг — ефект як можливий патофізіологічний субстрат інформаційної патології ВНД — це шлях об'єднання теорії генераторних механізмів [7] і концепції М. М. Хананашвілі [8].

Такий гіпотетичний погляд на розвиток настільки складної патології ВНД, як неврози, може лягти в основу уявлення про генераторну природу неврозів і засобів профілактики, що впливають із цього, та КППТ:

1) великий обсяг інформації (особливо біологічно значущої);

2) дефіцит часу;

3) висока мотивація;

4) інформаційний дефіцит особливо значущої інформації.

Умови виникнення інформаційної патології ВНД:

1) тривалий латентний період виникнення (тижні, місяці);

2) активація деяких систем контролюючого спрямування (нав'язливі реакції — посмикування м'язів шиї, кінцівок, почісування, обтрушування);

3) порушення міжсистемних відношень як один із ранніх симптомів неврозу;

4) на початкових етапах

розвитку експериментального неврозу включаються компенсаторні механізми антисистеми [8]. Цей процес наявний у динаміці розвитку кіндлінгу;

5) циклічна зміна періодів гальмування і нормальної ВНД за рахунок виникнення періодів інтенсивного ходіння, посилення загальної реакції — послаблення тривалого дефіциту часу;

6) інертні процеси в мозку визначають стереотипну діяльність неадекватного значення, рухові реакції типу гіперкінезів;

7) порушення механізмів регуляції емоцій і пам'яті, охоплення процесом лімбічної системи;

8) симптоми неврозу характеризуються різнобічністю, що свідчить про участь у їхньому походженні багатьох систем організму.

Розвиток інформаційного неврозу — процес, аналогічний феномену кіндлінгу. Сам невроз у стані стійкої клінічної вираженості за механізмом може відповідати СПС.

Стійкий патологічний стан і механізми кіндлінгу в однаковій мірі відповідають патогенетичним процесам при хронічній патології мозку. При

СПС і кіндлінгу активізуються механізми пам'яті на зберігання патологічного процесу або хвороби.

Стійкий патологічний стан виступає єдиним комплексом патологічної системи та антисистеми, в якому остання компенсує патологічну систему і пріоритет у цьому процесі належить їй.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бехтерева Н. П. Здоровый и больной мозг человека. — Л.: Наука, 1980. — 208 с.

2. Бехтерева Н. П. Здоровый и больной мозг человека. — Л.: Наука, 1988. — 263 с.

3. Бехтерева Н. П., Бондарчук А. Н. Об оптимизации этапов хирургического лечения гиперкинезов // Вопр. нейрохирургии. — 1968. — № 3. — С. 39-44.

4. Смирнов В. М. Стереотаксическая неврология. — Л.: Медицина, 1976. — 264 с.

5. Черниговская Н. В. Адаптивное биоуправление в неврологии. — Л.: Наука, 1978. — 133 с.

6. Смирнов В. М., Бородкин Ю. С. Артифициальные стабильные функциональные связи. — Л.: Медицина, 1979. — 192 с.

7. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в деятельности нервной системы // Физиол. человека. — 1976. — Т. 2, № 6. — С. 891-906.

8. Хананашвили М. М. Информационные неврозы. — Л.: Медицина, 1978. — 142 с.

УДК 612.014.426:612.82/616-092.4

С. Л. Соломка, Р. Ф. Макулькін

#### КОМПЕНСАТОРНИ МЕХАНІЗМИ МОЗКОВОГО ГОМЕОСТАЗУ І СТІЙКИЙ ПАТОЛОГІЧНИЙ СТАН

У статті розглядається проблема зменшення компенсаторних можливостей мозку і стійкий патологічний стан як складний комплекс патологічних і компенсаторних процесів у мозку, що характеризує хронічні захворювання мозку.

**Ключові слова:** вища нервова діяльність, мозковий гомеостаз, стійкий патологічний стан.

UDC 612.014.426:612.82/616-092.4

S. L. Solomka, R. F. Makulkin

#### BRAIN HOMEOSTASIS COMPENSATORY MECHANISMS AND STEADY PATHOLOGICAL CONDITION

In the clause it is considered the problem of reduction of compensatory opportunities of the brain and steady pathological condition, as the complex of pathological and compensatory processes in the brain that characterizes chronic diseases of the brain.

**Key words:** high nervous activity, brain homeostasis, steady pathological condition.



## ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ!

**Виктору Николаевичу Ельскому — 70 лет**

19 июля 2003 года исполнилось 70 лет со дня рождения известного ученого, члена-корреспондента АМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Виктора Николаевича Ельского, человека редчайшей души, человека, влюбленного в науку.

Виктор Николаевич Ельский заведует кафедрой патологической физиологии Донецкого государственного медицинского университета. Наряду с этим он ведет активную научную и общественную деятельность. В. Н. Ельский — председатель Донецкого отделения и заместитель председателя Республиканского общества патофизиологов Украины, Проблемной комиссии «Экстремальные и терминальные состояния» РАМН, член международных обществ по патофизиологии и нейроэндокринологии, Европейского общества по изучению шока, член Совета по физиологии человека и животных РАН, по теоретической и профилактической медицине при Президиуме АМНУ, экспертного Совета ВАК Украины, ученого Совета ДонНИИ травматологии и ортопедии и ИНВХ

АМНУ, член Специализированного Совета по хирургии и детской хирургии при Институте неотложной и восстановительной медицины АМН Украины.

Виктор Николаевич также находит время для творческой работы. Он — член редакционных коллегий журналов «Архив клинической и экспериментальной медицины», «Буковинський медичний вісник», «Фізика живого», «Травма», «Вестник неотложной и восстановительной медицины», «Нейронауки: теоретические и клинические аспекты». Это лишь некоторые вехи трудового пути неутомимого ученого, талантливого исследователя-патофизиолога, ведущего организатора научных исследований.

Ведущий патофизиолог, Виктор Николаевич Ельский своими новаторскими исследованиями способствует формированию представлений и внесению большого вклада в патофизиологию экстремальной патологии. Данные его работ служат для аргументации построения концепции и теории травматической болезни, а также для практического их

использования: диагностики, прогнозирования, сортировки пострадавших от стихийных бедствий и больших катастроф и разработке мер профилактики на догоспитальном этапе предоставления медпомощи.

Виктор Николаевич создал научную школу патофизиологов. Его ученики — 15 докторов и 18 кандидатов наук — возглавляют институты, кафедры, лаборатории, ведут дальнейшую разработку экстремальной патологии и других медицинских проблем.

Высок научный потенциал ученого. Виктор Николаевич является автором 550 научных работ, в том числе 9 монографий, 23 учебно-методических пособий и научных рекомендаций, 89 статей в журналах, 73 международных публикаций с участием в международных конгрессах, симпозиумах, 18 авторских свидетельств и патентов на изобретения, участником ВДНХ Украины и СССР.

Виктор Николаевич Ельский награжден двумя медалями «За доблестный труд» (1970) и «За трудовую доблесть» (1975), знаком «Отличник здравоохранения» (1967),

Большой медалью ВДНХ (1990). Заслуги В. Н. Ельско-го в области медицины отмечены НИИ скорой помощи им. Джанелидзе (1986, Санкт-Петербург, Россия), Польским физиологическим обществом (1992). Он — лауреат Академической премии Президиума Академии медицинских наук Украины (1998).

Виктор Николаевич Ельский продолжает постоянный творческий поиск на научной ниве. Природная простота общения, интеллигентность, скромность и жизненная мудрость, принципиальность и человечность снискали в сердцах многочисленных последователей — учеников, коллег, студентов, друзей и оппонен-

тов — искреннее уважение и любовь к своему учителю — Учителю с большой буквы!

Дорогой Виктор Николаевич! Сердечно поздравляем Вас с замечательным юбилеем! Примите наши искренние пожелания. Творческого Вам долголетия, дальнейшей плодотворной научной работы, здоровья и благополучия!

*Редколлегия,  
друзья, коллеги*



## Вадим Федорович САГАЧ

(до 60-річчя з дня народження)

21 вересня 2003 року виповнилося 60 років з дня народження видатного вченого в галузі фізіології та патології серцево-судинної системи, лауреата Державної премії України ім. О. О. Богомольця НАН України, члена-кореспондента НАН України, доктора медичних наук, професора, заступника директора Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця, головного редактора «Фізіологічного журналу» Вадима Федоровича Сагача.

В. Ф. Сагач пройшов великий життєвий шлях в Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця — аспірант, молодший, старший науковий співробітник, завідувач відділу, згодом

заступник директора інституту. Його вчителі — всесвітньо відомі патофізіологи — академіки Микола Миколайович Горєв і Олексій Олексійович Мойбенко.

Основними напрямками діяльності В. Ф. Сагача є вивчення імунотенних змін діяльності серця та системної гемодинаміки, значення ендотелію та біологічно активних речовин у розвитку фізіологічних і патологічних реакцій регіонарного та системного кровообігу.

Велику багатопланову наукову професійну діяльність Вадим Федорович поєднує з організаційною та громадською роботою. Одночасно

він є професором кафедри медичної радіофізики Київського національного університету ім. Тараса Шевченка. Він чудовий педагог, вимогливий, але доброзичливий наставник молоді.

Невтомний трудівник, висококваліфікований дослідник, видатний вчений і талановитий організатор наукової справи, яскрава особистість, чуйна і щира людина, зустрічає свій ювілей повний сил і натхнення.

Від усього серця вітаємо ювіляра, зичимо йому щастя, доброго здоров'я, успіхів у подальшій реалізації творчих задумів!

*Редколлегія, колеги, друзі*

# 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 невирішених 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.

Зауважуємо: 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 розміщено 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 Excel, 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 літературних 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 кожен 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, відслані 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.

# 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**

