

ДОСЯГНЕННЯ **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 1 (3)
2004

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*), В. С. Соколовський,
А. С. Сон, В. М. Тоцький, О. А. Шандра

Редакційна рада

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

№ 1 (3) 2004



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
К. П. Ламакіна
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 29.04.2004.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 17,0.
Тираж 300 пр. Зам. 582.

Видано і надруковано
Одеським державним
медициним університетом.
65026, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001



Одеса
Одеський медуніверситет
2004

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

- БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ
И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ
А. Г. Резников 4
- ЕНДОГЕННІ ОПІОЇДИ В РЕГУЛЯЦІЇ ГОМЕОСТАЗУ
В УМОВАХ НОРМИ І ПРИ ПАТОЛОГІЇ
В. М. Демидов 11
- ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
В РОЗВИТКУ І ПРОГРЕСУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО
СИНДРОМУ. Частина I. Інсулінорезистентність, порушення
толерантності до глюкози, дисліпопротеїнемія, активація
вільнорадикального окиснення
Т. М. Христинич, Т. Б. Кендзерська 20

Нові медико-біологічні технології

- МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТИПИРОВАНИЕ
МИКОБАКТЕРИЙ
В. В. Николаевский, Ю. И. Бажора 28
- ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНИЯ: МОДЕЛЮВАННЯ ТА ВПЛИВ
НА СТАН СУДИННОЇ СИСТЕМИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ
О. О. Пентюк, М. Б. Луцюк, К. П. Постовітенко,
М. А. Артемчук, О. С. Асачова, Т. В. Призимирська 35
- ДИСТАНЦІЙНА ДИНАМІЧНА ТЕРМОМЕТРІЯ
В ДІАГНОСТИЦІ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ І МАТКИ
О. П. Пересунько, В. С. Оренчук, Л. І. Бізер 39

Оригінальні дослідження

- ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ КОНСТАНТЫ
ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНАТА ГЕРМАНИЯ
С НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГУ
В. И. Кресюн, А. Г. Видавская, Е. Ф. Шемонаева 43
- ПОРІВНЯЛЬНА КІНЕТИКА РОЗПОДІЛУ
3-ОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ РІЗНИХ СПОСОБАХ ВВЕДЕННЯ
М. Я. Головенко, І. А. Кравченко, Н. В. Овчаренко,
В. Б. Ларіонов, О. І. Александрова 46

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

| | |
|---|-----|
| ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ФАКТОРАМИ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА Б. С. Федоренко, С. В. Дружинин, Г. П. Снигирева, Н. Н. Новицкая, А. Н. Богомазова, В. А. Шевченко, А. В. Рубанович, В. В. Цетлин, В. А. Бондаренко | 49 |
| РОЛЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ В РЕАЛІЗАЦІЇ СТРЕСУ В. М. Єльський, І. І. Зінкович, О. Д. Якубенко | 53 |
| ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНДУКТОРА ІНТЕРФЕРОНУ АМІКСИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХЛАМІДІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ Г. І. Мавров, Г. П. Чінов | 57 |
| ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІЙНИЙ СИНДРОМ — ОСНОВА ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ І РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ НИРОК В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий | 60 |
| СТАН ЕРИТРОЦИТАРНИХ МЕМБРАН ПРИ КОРЕКЦІЇ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ УНІТІОЛОМ Г. М. Ерстенюк, Ю. І. Губський | 64 |
| ВПЛИВ L-АРГІНІНУ ТА ІНГІБІТОРІВ NO-СИНТАЗИ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТРОМБОЦИТІВ ПРИ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ Н. О. Сибірна, О. Р. Кулачковський | 67 |
| ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ДОБОВУ ОРГАНІЗАЦІЮ ФАКТОРІВ ПРО- І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ О. В. Пішак, О. П. Пірожок | 72 |
| ЗМІНИ РЕГІОНАРНОГО КРОВООБІГУ В НАЙБЛИЖЧОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ ІЗ ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ О. В. Беляков, М. В. Руденко, Ю. В. Грубнік, О. О. Свірський, П. І. Пустовойт, О. В. Добруха | 76 |
| ВИЗНАЧЕННЯ ПРОЦЕСІВ НЕОБОРОТНОГО ЗВ'ЯЗУВАННЯ 3Н-АМІКСИНУ В ОРГАНАХ І ТКАНИНАХ МИШЕЙ О. В. Жук, В. Г. Зіньковський, С. К. Сумрій | 80 |
| ВПЛИВ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСИТЕРАПІЇ НА ПРО-, АНТИОКСИДАНТНИЙ, ОКИСНО-ФОСФОРИЛУВАЛЬНИЙ І МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МОЗКУ ЗА УМОВ ВНУТРІШНЬОГО ОПРОМІНЕННЯ ¹³⁷ Cs Д. А. Сутковой, А. Т. Носов | 84 |
| РОЛЬ КЛІРЕНСУ АНТИПІРИНУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ У ВАГІТНИХ Т. Я. Москаленко, С. І. Доломатов, Л. В. Якименко | 90 |
| ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ АТРОФІЧНОГО ЦИСТОУРЕТРИТУ ПРИ УРОГЕНІТАЛЬНИХ РОЗЛАДАХ У ПОСТМЕНОПАУЗІ Ю. М. Дехтяр | 92 |
| БІОФІЗИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ПЛОДА У ЖІНОК ІЗ ПРИРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ МАТКИ С. В. Дерішов | 95 |
| ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ВУГЛЕЦЕВОГО АЛМАЗОВМІСНОГО ШАРУ НА ПОВЕРХНІ ІМПЛАНТАТА З ЛЕГКОЇ КЕРАМІКИ НА ОРГАНІЗМ ЩУРІВ Н. Т. Кліменкова, Є. О. Прокопчук, А. Ю. Шевченко | 98 |
| ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ДИРОТОНУ І СТАМЛО У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ Л. І. Чернега, Л. А. Ковалевська | 101 |
| МЕТАБОЛІЧНІ ЗРУШЕННЯ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ ДІЇ γ-ОПРОМІНЕННЯ І ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ В. В. Кресюн | 104 |

Огляди

| | |
|--|-----|
| ВИРАЗКОВА ХВОРОБА: ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ А. І. Гоженко, А. О. Авраменко | 108 |
|--|-----|

Інформація, хроніка, ювілеї

| | |
|--|-----|
| ПРОБЛЕМИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА СНІДУ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД А. М. Щербинська | 112 |
| НА ТЕРЕНАХ ПОДВИЖНИЦЬКОЇ ПРАЦІ До 85-річчя академіка Б. Є. Патона | 113 |
| ВІТАЄМО ЮВІЛЯРА Академіку АМН України І. М. Трахтенбергу — 80 років | 115 |
| ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ | 117 |

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського державного медичного університету
Протокол № 5 від 19 лютого 2004 р.*

До відома авторів!

Постановами Президії ВАК України № 1–05/6 від 11 червня 2003 р. і № 1–05/10 від 10 грудня 2003 р. журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з біології та медицини.

Передплатні індекси:

для підприємств та організацій — **08204**

для індивідуальних передплатників — **08205**

© Досягнення біології та медицини, 2004

УДК 612.616.31:577.171.6

А. Г. Резников, чл.-корр. НАН і АМН України, д-р мед. наук

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

*Институт эндокринологии и обмена веществ
им. В. П. Комиссаренко АМН Украины*

Введение

Специфическое биологическое действие гормонов на клетки-мишени реализуется при участии комплементарных рецепторов. Мужские половые гормоны не являются исключением: рецепторы андрогенов (РА) обнаружены в органах репродуктивной системы, головном и спинном мозге, печени, кровеносных сосудах, костной, мышечной и других тканях. Подобно клеточным рецепторам других стероидных гормонов, активированные РА функционируют как транскрипционные факторы регуляции экспрессии генов. Иными словами, это белки, которые активируют, реже — ингибируют аффинные промоторные участки андрогензависимых генов [1]. Результатом такой активации является, например, усиление митотического деления и внешне-секреторной деятельности предстательной железы под влиянием тестостерона и 5 α -дигидротестостерона (ДГТ). С другой стороны, эти же андрогенные стероиды ингибируют апоптоз. Поэтому орхидектомия или фармакологическая блокада РА изменяет соотношение скорости пролиферации и апоптоза секреторного эпи-

теля предстательной железы и обуславливает его атрофию.

На протяжении последних 40 лет была теоретически обоснована и успешно реализована концепция создания и терапевтического применения специфических блокаторов РА (антиандрогенов). В 60-х гг. XX ст. в лекарственном арсенале врачей появился эффективный стероидный антиандроген — ципротерона ацетат, ЦПА (андрокур, «Шеринг АГ», Германия) [2]. В начале 70-х гг. специалистами фирмы «Шеринг Плау» (США) были представлены экспериментальные данные о селективной антиандрогенной активности вещества нестероидной природы — флутамида. Вскоре в Украине на основе оригинальной технологии был осуществлен ресинтез флутамида (нифтолида). Нами исследованы механизмы действия и биологические эффекты нифтолида и нескольких десятков других замещенных карбоксанилидов, обнаружены некоторые новые его свойства, например, активация гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы [3].

Независимо от зарубежных исследователей, экспериментально обосновано применение нифтолида для лечения

рака предстательной железы [4], создана оригинальная мазь для лечения гирсутизма [5], предложен метод функциональной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма с применением этого антиандрогена [6]. В 1988 г. появилась первая отечественная монография, посвященная антиандрогенам [7]. На основе предшествующего опыта усовершенствована рецептура отечественного препарата флутамида — флутафарма (таблетки по 0,25 г) [8], специалистами ОАО «Фармак» (Киев) освоено его промышленное производство. По терапевтической эффективности у больных раком простаты и по критериям фармакологической активности и безвредности [9] флутафарм идентичен американскому препарату флутамида — флуциному.

Сегодня применение стероидных (ЦПА) и нестероидных антиандрогенов (флутамид, бикалутамид) является общепринятым методом лечения неоперабельных, в том числе метастатических форм рака предстательной железы [10; 11]. В эндокринной гинекологии и дерматологии все шире применяются андрокур, контрацептивные препараты (диане-35) и средства постмено-

**Международные тривиальные и торговые (в скобках) названия
стероидных и нестероидных антиандрогенов**

| Стероидные антиандрогены | Нестероидные антиандрогены |
|-------------------------------|--|
| Ципротерона ацетат (андрокур) | Флутамид (флутафарм, флуцином, флутамид, фругил и др.) |
| Ципротерона основание | Гидроксифлутамид |
| Хлормадинона ацетат | Бикалутамид (касодекс) |
| | Нилутамид (анандрон) |

паузальной заместительной гормонотерапии (климен), в состав которых входит ЦПА. Стероидные и, в меньшей степени, нестероидные антиандрогены находят все более широкое применение для лечения гиперандрогенных состояний у женщин.

Хотя ослабление нежелательного действия андрогенов может быть достигнуто не только путем блокады РА, но и супрессией секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), ингибированием 5α -редуктазы стероидов (превращение тестостерона в ДГТ), биосинтезом андрогенов, а также повышением содержания в крови тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина, прямая конкурентная блокада РА сохраняет свое первостепенное значение в экспериментальной и клинической медицине. Блокаторы РА незаменимы как инструмент изучения механизма действия мужских половых гормонов на органы и системы организма, как средства фармакологического анализа биологической роли РА. Именно эти антиандрогены являются предметом рассмотрения в данной статье.

Химическое строение антиандрогенов

Общепринятое разделение антиандрогенов на стероидные и нестероидные (таблица) позволяет прогнозировать наличие сопутствующих гормональных эффектов или отсутствие таковых. В первом случае подразумевается способность стероидного вещества связываться не только с РА, но и с рецепторами других гормонов. Стероидным блокаторам РА присуща, помимо антиандрогенной, сопутствующая андрогенная, эстрогенная и глюкокортикоидная активность [12]. Единственным известным исключением является стероидное производное — ципротерона основание [13]. Во втором случае проявляется

селективный характер связывания с РА, благодаря чему эти антиандрогены называют «чистыми». По нашему мнению, определение «селективный» является предпочтительным.

Стероидные антиандрогены получены модификацией молекулы прогестерона (ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат).

Высокая антиандрогенная активность присуща некоторым замещенным карбоксанилидам, например, флутамиду и гидроксифлутамиду [7], а также родственным соединениям. Широкую известность среди нестероидных антиандрогенов приобрели также бикалутамид и нилутамид.

Молекулярные механизмы действия антиандрогенов

Способность антиандрогенных препаратов противодействовать влиянию андрогенов на биологические объекты стала объяснимой, после того как были выяснены молекулярные механизмы биологического действия мужских половых гормонов [1; 14]. После конверсии тестостерона в ДГТ последний связывается с рецепторным белком цитоплазмы клетки-мишени. Синтез РА является следствием экспрессии гена, который находится в области q11-12 X-хромосомы [15]. Белок (м. м. 99 кДа) характеризуется слабосильными свойствами, высоким сродством к андрогенам ($K_{ac\ ДГТ} = 1,9 \cdot 10^9\ M^{-1}$) и низкой емкостью связывания. Он имеет олигомерное строение и

после связывания с ДГТ подвергается конформационным изменениям, диссоциирует с образованием мономеров, которые способны в составе гормонорецепторного комплекса проникать через ядерную мембрану и связываться с комплементарными участками ДНК. Помимо ДГТ, способностью связываться с РА обладают и менее активные андрогенные стероиды — тестостерон, андростендион и др. С-терминальный домен РА связывается с андрогеном, небольшой по количеству аминокислотных остатков центральный участок молекулы ядерного РА «отвечает» за связывание с ДНК, N-терминальный домен выполняет функцию регулятора промоторной активности ДНК. Последующие события связаны с активацией ДНК- и РНК-полимеразной активности, синтеза белков. В андрогензависимых органах, прежде всего в предстательной железе, рецепторы опосредуют торможение андрогенами процесса апоптоза. Например, андрогены вызывают супрессию генов TRPM-2 и глутатион-S-трансферазы, запускающих процесс апоптоза в эпителии предстательной железы. В условиях дефицита андрогенов происходит активация этих генов [16]. Имеются, однако, отдельные сообщения, в которых описаны опосредованные РА биологические эффекты андрогенов, возникающие без вовлечения транскрипционных механизмов [17].

Механизмы андрогенной блокады посредством несте-

роидных антиандрогенов лучше всего изучены на примере гидроксифлутамида — активного естественного метаболита флутамида, а также другого карбоксанилида — RU-33908 [7; 14]. Антиандроген вытесняет ДГТ из цитоплазматических РА. Однако он не в состоянии активировать РА, вследствие чего образующийся комплекс антиандроген-РА не способен к транслокации в ядро клетки-мишени. Кроме того, антиандроген препятствует связыванию ДГТ с ядерными РА и ретенции ДГТ в ядре. Нарушается взаимодействие РА-антиандрогенного комплекса с ДНК [18]. В результате этого блокируются все биологические эффекты андрогенов, опосредованные РА. В частности, ингибируется синтез белка и нуклеиновых кислот, снижается РНК-полимеразная активность и т. д.

Дополнительным механизмом действия флутамида может быть его влияние на вязкость клеточной мембраны и сигнальную трансдукцию. Вероятно, с этим связано модулирующее влияние флутамида на активацию аденилатциклазной активности вазоинтестинальным пептидом в мембранах клеток ПЖ [19].

Рецепторный механизм действия ЦПА и других стероидных антиандрогенов принципиально не отличается от такового у чистых антиандрогенов [2]. В то же время антиандрогенный эффект дополняется снижением секреции тестостерона в результате торможения гипофизарной секреции гонадотропинов. Уменьшение концентрации тестостерона в тканях создает относительное преимущество ЦПА в его конкурентных взаимоотношениях с андрогеном на рецепторном уровне, то есть является благоприятным для проявления антиандрогенной активности.

При биологическом тестировании по Хершбергеру антиандрогенной активности хлормадинона ацетата в опытах *in vivo* установлено, что

она составляет 20 % от активности ЦПА [20; 21].

Особенности фармакокинетики антиандрогенов

Нестероидные антиандрогены характеризуются высокой биодоступностью при пероральном применении. При данном способе введения максимальная концентрация меченного тритием флутамида (нифтолида) в крови наблюдалась нами через 4 ч. Через 8 ч она сохранялась достаточно высокой (на уровне 70 % максимальной), а через сутки составляла 60 % максимальной [7]. Однако уже через 1 ч после приема препарата значительная часть изотопной метки оказывается в составе основного метаболита флутамида — гидроксифлутамида, который в опытах *in vitro* имеет еще более высокую антиандрогенную активность, чем флутамид. Распределение радиоактивности в органах и тканях совпадает с местами сосредоточения РА (предстательная железа, гипоталамус и др.). После подкожного введения флутамид удерживается в тканях простаты на протяжении 16 ч.

У здоровых людей максимальная концентрация меченого флутамида в крови отмечалась через 2 ч [22]. Флутамид метаболизируется в печени с образованием 11 продуктов, выводится преимущественно через почки. В течение 3 сут 98 % флутамида экскретируется с мочой и калом, что свидетельствует об отсутствии кумуляции в организме.

По совокупности фармакокинетических параметров флутамид рекомендовано принимать перорально 3 раза в сутки для обеспечения максимального фармакологического эффекта [23]. В отличие от него, бикалутамид медленнее выводится, и его достаточно принимать один раз в сутки. После перорального приема касодекса концентрация активного вещества достигает

пика между 15 и 48 ч, затем снижается с периодом полувыведения 4,2 дня [24].

Стероидные блокаторы РА имеют ограниченную способность всасываться в кишечном канале, поэтому в состав таблеток вводят вспомогательные вещества, повышающие их биодоступность. В связи с высокой липофильностью стероидные антиандрогены накапливаются в жировой ткани и медленно выводятся из организма. Так, например, после приема хлормадинона ацетата через 3 сут из организма выводится только 17,5 % введенной дозы. Даже спустя 7 мес в моче иногда обнаруживают его остаточное количество. Время полувыведения хлормадинона ацетата и ЦПА из крови после достижения динамического равновесия между всасыванием и элиминацией из организма (5–8 сут) усугубляется на уровне 81,5 и 60 ч соответственно.

Особенно подробно изучена фармакокинетика ЦПА [2]. После перорального приема в составе драже диане-35 максимальная концентрация ЦПА в крови отмечена в среднем через $(1,6 \pm 0,6)$ ч. Антиандроген образует в плазме крови комплекс с глобулином, связывающим половые стероиды, вытесняя при этом эстрадиол и слабо конкурируя с ДГТ. Главным метаболитом ЦПА является 15 β -гидрокси-ЦПА, который сохраняет присущую ЦПА антиандрогенную активность, но как прогестин в 10 раз слабее. В печени 80–90 % ЦПА и его метаболитов превращаются в глюкурониды, остальные — в сульфаты. Эти продукты метаболизма экскретируются с мочой (30 %) и желчью (70 %).

Применение блокаторов РА в экспериментальных биологических и медико-биологических исследованиях

Благодаря селективным блокаторам РА появились новые возможности исследования биологических эффектов

андрогенов и участия РА в механизме действия мужских половых гормонов на органы и ткани, на работу физиологических систем организма, индивидуальное развитие, нейроэндокринную систему репродукции [7; 14]. Следует иметь в виду, что кастрация как метод андрогенной депривации в экспериментальных исследованиях не является идеальным подходом, потому что семенники продуцируют не только андрогены, но и другие гормоны — ингибин, эстрогены. Блокаторы РА позволяют создать селективный дефицит действия андрогенов на фоне их присутствия в организме и сохранения продукции других тестикулярных гормонов. Для этой цели чаще всего используют нестероидные антиандрогены (флутамид), чтобы избежать сопутствующих гормональных эффектов, вызываемых стероидными блокаторами РА.

После введения флутамида беременным самкам крыс наблюдали тератогенный демаскулинизирующий эффект у новорожденных самцов в виде недоразвития полового члена, гипоспадии, укорочения аногенитального расстояния. Эти результаты доказывают непосредственное участие РА в морфогенетическом действии андрогенов, секретлируемых семенниками плода. Применение антиандрогена линурона у беременных крыс нарушало экспрессию генов, ответственных за развитие Вольфова протока у плодов [25]. Точно так же наблюдавшееся нами и другими исследователями недоразвитие предстательной железы и других андрогензависимых органов у растущих и половозрелых самцов крыс, собак и других животных при введении флутамида, угнетение биосинтетических процессов в ней и секреторной активности однозначно свидетельствуют о рецепторном механизме стимулирующего влияния эндогенных андрогенов на эти органы.

Флутамид (нифтолид) успешно применялся с целью изучения влияния нейропептида Y на секрецию гипофизарных гонадотропинов у самцов крыс в условиях андрогенной депривации [26].

Имеются данные об использовании флутамида для выяснения роли РА миндалевидных ядер мозга в реализации влияния андрогенов на пространственную память животных [27]. Благодаря применению флутамида (нифтолида) удалось доказать причастность андрогенов к формированию абстинентного синдрома наркотической (морфинной) зависимости [28].

Нами получены экспериментальные доказательства участия РА гипоталамуса и гипофиза в ингибиторном действии эндогенного тестостерона на секрецию ЛГ и ФСГ у самцов по принципу отрицательной обратной связи [3; 7] и разработан способ тестирования гонадотропных резервов гипоталамо-гипофизарной системы [29]. В соответствии с предложенным способом, количественным показателем резервных возможностей служит степень повышения в крови уровня ЛГ или тестостерона после введения самцу стандартной дозы нифтолида. Этот способ неоднократно применялся в экспериментальных исследованиях, например, при изучении патогенного влияния гипертермии [30], вибрации и шума на мужскую половую систему [31], роли латерального ядра перегородки мозга в регуляции функции семенников [32].

Успешным оказалось применение флутамида (нифтолида и флутафарма) с целью экспериментальной терапии анвулярного бесплодия у андрогенизированных крыс [33]. У подопытных животных наблюдалось восстановление овуляторных и эстральных циклов, фертильности, а также частичная нормализация гормональных, биохимических и морфологических характе-

ристик репродуктивной системы.

Клиническое применение антиандрогенов при раке предстательной железы

Рак предстательной железы — самая частая причина смерти от онкологических заболеваний у мужчин старше 50 лет. В паллиативном лечении этой болезни доминирует концепция максимальной андрогенной блокады. Блокаторы РА как эффективные средства андрогенной депривации занимают место в первой линии гормональной терапии рака предстательной железы и его метастазов [10; 11; 34–36].

Блокаторы РА у больных раком предстательной железы применяют в режимах монотерапии, комбинированной терапии (после орхиэктомии или в сочетании с агонистами ЛГ-рилизинг-гормона, эстрогенами — для достижения максимальной андрогенной блокады), неоадьювантной терапии (до радикальной простатэктомии — для уменьшения размеров первичной опухоли и, следовательно, объема оперативного вмешательства). Применение блокаторов РА позволило в ряде случаев избежать оперативного лечения, что особенно важно в случае отказа больного от орхиэктомии, которая является причиной тяжелой психологической травмы. Кроме того, эти препараты все больше вытесняют традиционное лечение эстрогенами, которое сопряжено с высоким риском сердечно-сосудистой патологии и другими осложнениями с летальным исходом.

Флутамид, бикалутамид и нилутамид считаются эффективными средствами лечения больных раком предстательной железы [12]. Наибольшее распространение в режимах монотерапии получили препараты флутамида и бикалутамида (касодекс). Последний можно назначать один раз в сутки. Нилутамид не имеет показаний для монотерапии,

он назначается в составе комбинированного гормонального лечения рака простаты [37].

Исследования, выполненные под руководством акад. А. Ф. Возианова [10; 38], показали, что лечение флутамидом (нифтолидом) уменьшает объем простаты в среднем на треть уже после 3-месячного курса. Уменьшаются выраженность болевого синдрома, объем костных и других метастазов, улучшается отток мочи. Через 3 года оставались живыми все больные с I стадией болезни в начале лечения, со II стадией — 81,5 % больных, с III стадией — 73,9 %, с IV стадией — 50 %. Такие же положительные результаты достигнуты в клинике Института урологии АМН Украины при назначении больным отечественного препарата флутамида — флутафарма. По данным Онкологического научного центра РАМН [39], монотерапия флутамидом при наличии отдаленных метастазов обеспечивает выживание больных в течение не менее 2,5 лет.

В то же время отмечено, что через 3–4 мес монотерапии флутамидом состояние здоровья части больных ухудшается, злокачественный процесс генерализируется. Очевидно, это связано с активизацией системы гипоталамус — гипофиз — гонады, о чем свидетельствует двухкратное возрастание уровня ЛГ в плазме крови, а тестостерона — на 30 %. Поэтому был предложен новый метод — низкодозовая эстроген-антиандрогенная терапия [40–42]. Лечение флутамидом дополняется субтерапевтическими дозами эстрогена, например синестрола. Доза синестрола при этом в 10–12 раз меньше используемой в режиме стандартной монотерапии эстрогеном. С одной стороны, это практически исключает риск осложнений, связанных с побочным действием эстрогенов, а с другой — доза

синестрола оказывается достаточной для предотвращения подъема тестостерона в плазме крови благодаря антигонотропному эффекту эстрогена. Более того, после 3 мес лечения уровень ЛГ в плазме снижается вдвое, а тестостерона — в 3,5 раза по сравнению с исходным. Повышается уровень глобулина, связывающего половые стероиды, что ведет к уменьшению содержания свободного, то есть биологически активного тестостерона. Через 6 мес терапии объем предстательной железы уменьшался в среднем с $(54,4 \pm 0,5)$ до $(28,9 \pm 0,5)$ см³. Стоимость лечения значительно ниже, чем при комбинировании флутамида с агонистами ЛГ-рилизинг-гормона, хотя терапевтические эффекты равнозначны.

Назначение нестероидных (флутамид, бикалутамид, нилутамид) и стероидных (ЦПА) блокаторов РА вместе с агонистами ЛГ-рилизинг-гормона преследует цель, во-первых, предотвратить рецидив болезни в начале лечения, который может быть спровоцирован первоначальной стимуляцией тестикулярной секреции тестостерона лютеинизирующим гормоном гипофиза, и, во-вторых, нейтрализовать на клеточном уровне действие остаточного тестостерона и надпочечниковых андрогенов и их производных. Последнее особенно важно, если учесть, что в простате человека и других приматов, в отличие от других видов животных, до 40 % ДГТ образуется из андрогенов, секретлируемых корой надпочечных желез.

Эта же цель достигается назначением антиандрогенов (флутамида, ЦПА, бикалутамида, нилутамида) больным после орхиэктомии. В результате достоверно увеличивается 5-летняя выживаемость больных с метастазами, повышается качество их жизни [43]. Особенно эффективно применение ЦПА (андрокура), бла-

годаря которому подавляется избыточная норадренергическая активность гипоталамуса и уменьшаются число и выраженность горячих приливов. В США антиандрогены назначают каждому второму больному, перенесшему орхиэктомию по поводу рака предстательной железы.

Андрокур получил признание как препарат двойного действия — на центральные механизмы регуляции секреции тестостерона и на систему РА в периферических тканях. Он практически вытеснил ранее популярный блокатор РА — хлормадинона ацетат — из арсенала лекарственных средств первой линии в связи с меньшей опасностью сердечно-сосудистых и метаболических осложнений [2]. Создание инъекционной лекарственной формы ЦПА (андрокур-депо) дало возможность вводить антиандроген один раз в неделю или в две недели (в зависимости от схемы лечения), тогда как таблетки применяются ежедневно. При использовании андрокура нет практической необходимости дополнительно назначать эстрогены или агонисты ЛГ-рилизинг-гормона, так как он одновременно уменьшает секрецию гонадотропинов и блокирует РА.

Прием таблеток андрокура в суточной дозе 250 мг ЦПА уменьшает концентрацию тестостерона в среднем в четыре раза [44]. По итогам многоцентрового клинического рандомизированного исследования в 18 клиниках Европы, андрокур вызывает регресс раковой опухоли у 66,7 % больных, а устранение обструкции мочеиспускания — у 48 %. По данным наших, совместных с Институтом урологии АМН Украины, исследований [10; 45], 3-месячный прием таблеток андрокура по 200 мг ЦПА в сутки при прогрессирующем раке предстательной железы с метастазами снижает уровень тестостерона в крови

в среднем в два раза. Спустя 6 мес уменьшается на 40 % объем предстательной железы. Летальность на протяжении 3 лет у больных с I–III стадиями болезни оказалась ниже, чем при монотерапии флутамидом или синестролом. В то же время следует отметить, что терапевтическая эффективность применения андрокюра и комбинированных методов лечения (низкодозовая эстроген-антиандрогенная терапия, фармакологическая или хирургическая кастрация в сочетании с блокаторами РА), оцениваемая по выживанию и продолжительности безрецидивных периодов, практически одинакова.

Перспективы усовершенствования технологии применения блокаторов РА у больных раком предстательной железы связывают с оптимизацией доз и схем лечения [46], в частности, с так называемой прерывистой андрогенной блокадой [47; 48].

Состояние и перспективы применения блокаторов РА для лечения гиперандрогенной патологии у женщин

Гиперандрогения — самая частая эндокринная патология у женщин. Она встречается у 10–20 % пациенток, обращающихся к эндокринологу, гинекологу, дерматологу, косметологу. В патогенезе нарушенной ведущую роль играет повышенная секреция мужских половых гормонов яичниками (синдром поликистозных яичников) или надпочечными железами (21-гидроксилазный вариант гиперплазии коры надпочечников), гиперчувствительность тканей к андрогенам, повышение активности 5 α -редуктазы стероидов в клетках-мишенях, уменьшение содержания глобулина, связывающего половые стероиды, в плазме крови [49]. Клиническими проявлениями гиперандрогенных состояний являются ановуляторное бесплодие, на-

рушение фолликулогенеза в яичниках, гирсутизм, андрогенная алопеция, акне, себорея, нарушения метаболизма липидов и углеводов, часто ожирение, инсулинорезистентность, а в тяжелых случаях — вирилизация наружных гениталий.

Независимо от причины гиперандрогении (за исключением злокачественной опухоли), патогенетически обоснованным и эффективным методом лечения ее осложнений считается применение блокаторов РА. Наибольшее распространение получили комбинированный оральная контрацептив диане-35 и таблетки андрокюра, действующим веществом которых является стероидный антиандроген ЦПА. Он эффективно блокирует РА в придатках кожи — волосяных фолликулах и сальных железах, уменьшает овариальную секрецию андрогенов. Входящий в состав контрацептива синтетический эстроген (этинилэстрадиол) стимулирует в печени синтез глобулина, связывающего половые стероиды, понижая тем самым уровень этого белка в крови и, соответственно, уменьшая содержание активной фракции андрогенов плазмы. Прием диане-35 (монотерапия или в сочетании с андрокюром — 10–100 мг ЦПА в сутки по схеме) на протяжении 1–5 лет снижает содержание РА и активность 5 α -редуктазы стероидов в коже женщин с гирсутным синдромом, что объясняет регрессию его симптомов и их отсутствие у большинства больных как минимум в течение 6 мес после 5-летнего лечения [50]. Лечение акне и себореи должно проводиться на протяжении не менее 6–9 мес, гирсутизма — не менее 9–12 мес. Под влиянием длительной антиандрогенной терапии у женщин с синдромом поликистозных яичников уменьшаются гонады, количество и размеры фолликулов и кист, сте-

пень разрастания соединительной ткани. На фоне применения диане-35 у больных с аменореей иногда появляются спонтанные менструации. Контрацептивное действие препарата гарантирует отсутствие беременности и, следовательно, тератогенного влияния ЦПА на дифференцировку репродуктивных органов мужского эмбриона.

Проблема относительной гиперандрогении возникает и в постменопаузальном периоде жизни женщины в связи с эстрогенным дефицитом. Уровень андрогенов в крови снижается незначительно, повышается концентрация свободного тестостерона вследствие недостаточной стимуляции эстрогенами синтеза глобулина, связывающего половые стероиды. Это приводит к метаболическим нарушениям, огрубению голоса, росту волос на лице и другим изменениям. В этом случае рекомендуется назначение клиане — средства заместительной гормонотерапии, в состав которого входит ЦПА.

Определенные надежды в лечении ановуляторного бесплодия у женщин с функциональной гиперандрогенией связывают с нестероидными антиандрогенами. Разумеется, их применение должно сочетаться с надежной контрацепцией. Уже имеется некоторый опыт применения флутамида для лечения гирсутного синдрома при синдроме поликистозных яичников и идиопатическом гирсутизме [51–53].

Выше упоминалось о положительных результатах использования флутамида (флутафарма, нифтолида) с целью восстановления фертильности у самок крыс с экспериментальным бесплодием, вызванным гиперандрогенией. В настоящее время нами продолжается разработка технологии клинического применения флутафарма для лечения ановуляторного бесплодия гиперанд-

рогенного генеза (синдром поликистозных яичников и др.) у женщин репродуктивного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Steroid hormone action* / Ed. by M. G. Parker. — Oxford; N. Y.; Tokyo: IRL Press, 1993. — 210 p.
2. *Neumann F.* The antiandrogen cyproterone acetate: discovery, chemistry, basic pharmacology, clinical use and tool in basic research // *Exp. Clin. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 102. — P. 1-32.
3. *Reznikov A. G.* Feedback control of gonadotropin secretion in mammalian and human males: effects of androgen receptor blockers // *Endocrinologia Experimentalis.* — 1990. — Vol. 24. — P. 267-273.
4. *Резников А. Г., Варга С. В., Демкив Л. П.* Средство для лечения аденомы и рака предстательной железы / Патент Российской Федерации № 2028145. 09.02.1995 г. Приоритет 21.07.1975 г. — Бюл. изобрет. — 1995. — № 4.
5. *Антиандрогенное средство для лечения гирсутизма «Нифтолид»* / А. Г. Резников, С. В. Варга, Е. А. Беникова и др. — Авт. свидет. СССР № 1662564 (приоритет 11.07.1977 г.). — Бюл. изобрет. — 1991. — № 26.
6. *Резников А. Г., Варга С. В., Беникова Е. А.* Способ дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипогонадизма у лиц мужского пола. — Авт. свид. СССР № 1178408. — Бюл. изобрет. — 1985. — № 34.
7. *Резников А. Г., Варга С. В.* Антиандрогены. — М.: Медицина, 1988. — 208 с.
8. *Лікарська форма засобу для лікування раку передміхурової залози* / О. Ф. Возіанов, Ф. І. Жебровська, М. І. Борщевська та ін. — Патент України. 15.10.2001. — Бюл. — 2001. — № 9.
9. *Порівняльна оцінка специфічної активності і гострої токсичності антиандрогенних засобів «флутафарм» і «флуцином»* / О. Г. Резніков, Л. В. Чайковська, Л. І. Полякова, О. В. Сачинська // *Ліки.* — 2002. — № 3-4. — С. 16-21.
10. *Возіанов А. Ф., Резніков А. Г., Клименко И. А.* Эндокринная терапия рака предстательной железы. — К.: Наук. думка, 1999. — 280 с.
11. *Vozianov A., Reznikov A., Klimenko I.* Androgen deprivation strategy in prostate cancer. — К.: Naukova Dumka; Ternopil: Ukrmedknyga, 2001. — 240 p.
12. *Singh S. M., Gauthier S., Labrie F.* Androgen receptor antagonists (antiandrogens): structure-activity relationships // *Curr. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 7. — P. 211-247.
13. *Neumann F., Steinbeck H.* Handbook of experimental pharmacology / Eds. O. Eichler et al. — Berlin, 1974. — Vol. 35. — Part 2. — P. 235-484.
14. *Резников А. Г.* Физиологические аспекты рецепции андрогенов // Физиология гормональной рецепции / Под ред. В. Г. Шаляпина. — Л.: Наука, 1986. — С. 140-164.
15. *Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to X q11-12 and description of a DNA polymorphism* / C. J. Brown, S. J. Goss, D. B. Lubahn et al. // *Amer. Hum. Genet.* — 1989. — Vol. 44. — P. 264-269.
16. *Kyprianou N., Isaacs J. T.* "Tymeneless" death in androgen-independent prostatic cancer cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1989. — Vol. 165. — P. 73-81.
17. *Androgen-stimulated DNA synthesis and cytoskeletal changes in fibroblasts: a nontranscriptional receptor action* / G. Castoria, M. Lombardi, M. V. Barone et al. // *J. Cell Biol.* — 2003. — Vol. 161. — P. 547-556.
18. *Interaction of antiandrogen-receptor complexes with DNA and transcription activation* / N. Warriar, N. Page, M. Koutsilieris, M. V. Govindan // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1993. — Vol. 46. — P. 699-711.
19. *Effect of flutamide-induced androgen-receptor blockade on adenylate cyclase activation through G-protein coupled receptors in rat prostate* / L. Montalvo, M. J. Carmena, R. M. Solano et al. // *Cell Signal.* — 2000. — Vol. 12. — P. 311-316.
20. *Куль Г.* Клинические особенности прогестиннов, входящих в состав пероральных контрацептивов // *Schering News.* — 2001. — № 2. — С. 4-7.
21. *Pike M. C., Ross R. K.* Progestogens and menopause // *Steroids.* — 2000. — Vol. 65. — P. 659-664.
22. *Katchen B., Buxbaum S.* Disposition of a new, nonsteroid, antiandrogen, α, α, α -trifluoro-2methyl-4'-nitro-m-propionoluidide (flutamide), in men following a single oral 200 mg dose // *J. Clin. Endocr.* — 1975. — Vol. 41. — P. 373-379.
23. *The pharmacokinetics of flutamide and its major metabolites after a single oral dose and during chronic treatment* / M. Schulz, A. Schmoltdt, F. Donn, H. Becker // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 34. — P. 633-636.
24. *Metabolism of enantioselective pharmacokinetics of Casodex in man* / D. McKillop, G. W. Boyle, I. D. Cockshott et al. // *Xenobiotica.* — 1993. — Vol. 23. — P. 1241-1253.
25. *Altered gene expression during rat Wolffian duct development in response to utero exposure to the antiandrogen linuron* / K. J. Turner, B. S. McIntyre, S. L. Phillips et al. // *Toxicol. Sci.* — 2003. — Vol. 74. — P. 114-118.
26. *Reznikov A. G., McCann S. M.* Effects of neuropeptide Y on gonadotropin and prolactin release in normal, castrated or flutamide-treated male rats // *Neuroendocrinology.* — 1993. — Vol. 57. — P. 1148-1154.
27. *Naghdli N., Oryan S., Etemadi R.* The study of spatial memory in adult male rats with injection of testosterone enanthate and flutamide into the basolateral nucleus of the amygdala in the water maze // *Brain Res.* — 2003. — Vol. 972. — P. 1-8.
28. *Громов Л. А.* Теория практической наркологии // *Лікування та діагностика.* — 2000. — № 2. — С. 13-17.
29. *Резников А. Г., Варга С. В.* Способ определения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы. — Авт. свидет. СССР № 552962. — Откр., изобрет., пром. образцы и тов. знаки. — 1977. — № 13. — С. 15.
30. *Кобяков С. К.* Состояние системы гипоталамус-гипофиз-семенники при многократном перегревании организма // IV Съезд эндокринологов УССР. — Львов, 1987. — С. 181-182.
31. *Шенаєва Т. О., Резніков О. Г.* Стан системи гіпоталамус-гіпофіз-гонадид та її функціональних резервів при тривалій дії вібрації і шуму // *Фізіол. журнал.* — 2003. — № 4. — С. 56-62.
32. *Кирилюк М. Л.* Радиоиммунологическое исследование реакции семенников крыс на введение антиандрогена нифтолида и хориогонадотропина на фоне разрушения латерального ядра перегородки мозга // *Актуальные вопросы современной эндокринологии и химии гормонов.* — Харьков, 1985. — С. 24.
33. *Нейроэндокринные механизмы развития экспериментальной ановуляции гиперандрогенного происхождения* / А. Г. Резников, П. В. Синицин, Л. В. Тарасенко, Л. И. Полякова // *Пробл. эндокринологии.* — 2002. — № 6. — С. 50-53.
34. *Возіанов О. Ф., Резніков О. Г.* Стероїдні та нестероїдні антиандрогени у лікуванні раку передміхурової залози // *Урологія.* — 2001. — № 2. — С. 73-78.
35. *Возіанов А. Ф., Резніков А. Г., Клименко И. А.* Принципы медикаментозной терапии рака предстательной железы: (Пособие для врачей). — К.: Шеринг, 2003. — 36 с.
36. *Хеллеритедт Б. А., Пинта К. Дж.* Гормональная терапия рака предстательной железы на современном этапе // *Здоровье мужчины.* — 2003. — № 1 (4). — С. 105-117.
37. *Anderson J.* The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer // *VJU International.* — 2003. — Vol. 91. — P. 455-461.
38. *Возіанов А. Ф., Резніков А. Г.* Новые направления в гормональной терапии злокачественных опухолей предстательной железы: теоретические и клинические аспекты // *Журн. АМН Украины.* — 2000. — № 3. — С. 451-459.

39. Матвеев Б. П. Лечение диссеминированного рака предстательной железы: опыт Онкологического научного центра РАМН // Современные подходы к лечению онкоурологических заболеваний: Тез. докл. симп. — М., 1998. — С. 5-8.

40. Кореляція гормональних та клінічних ефектів у хворих на рак передміхурової залози при лікуванні ніфтолідом у поєднанні з малими дозами синестролу / О. Ф. Возіанов, О. Г. Резніков, І. О. Клименко та ін. // Лікар. справа. — 1996. — № 1. — С. 107-109.

41. Endocrine changes underlying clinical effects of low dose estrogen-antiandrogen treatment of prostatic cancer / A. F. Vozianov, A. G. Reznikov, S. V. Varga et al. // Endocr. Regul. — 1995. — Vol. 29. — P. 25-28.

42. Clinic and pathogenetic rationale for a new method of treatment of cancer: low dose estrogen-antiandrogen therapy / A. F. Vozianov, A. G. Reznikov, I. A. Klimenko et al. // Доп. НАН України. — 1995. — № 3. — С. 117-119.

43. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of 22 randomized trials with 3283

deaths in 5710 patients / O. Dalesio, H. Vantinteren, L. Denis et al. // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 265-269.

44. Sciarra F., Toscano G., Di Alivero F. Antiandrogens: clinical application // J. Steroid Biochem. — 1990. — Vol. 37. — P. 349-362.

45. Гормональные детерминанты противоопухолевого действия андрогена у больных раком предстательной железы / А. Ф. Возіанов, А. Г. Резніков, І. А. Клименко и др. // Экспер. онкология. — 1996. — № 6. — С. 432-434.

46. Резников А. Г. Оптимальная андрогенная блокада — новое направление в эндокринной терапии больных раком предстательной железы (теоретические аспекты) // Онкология. — 1999. — № 2. — С. 85-89.

47. Intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer / De La Taille, M. Zerbib, S. Conquy et al. // BJU International. — 2003. — Vol. 91. — P. 18.

48. Wolf J. M., Tunn U. W. Intermittent androgen blockade in prostate cancer: rationale and clinical experience // Eur. Urol. — 2000. — Vol. 38. — P. 365-371.

49. Резников А. Г. Гиперандрогения у женщин: чем она опасна и как ее лечить // Schering News. — 2003. — № 6. — С. 1-6.

50. Falsetti L., Ramazzotto F., Rosina B. Efficacy of combined ethinylloestradiol (0.035 mg) and cyproterone acetate (2 mg) in acne and hirsutism in women with polycystic ovary syndrome // J. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 17. — P. 565-568.

51. Falsetti L., Gambera A. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism // Fertil. Steril. — 1999. — Vol. 72. — P. 41-46.

52. Metformin versus flutamide in the treatment of metabolic consequences of non-obese young women with polycystic ovary syndrome / I. Sahin, Y. Aral, F. Kosar et al. // PCOS: current concepts, treatment and ovulation induction. — Antalia, 2003. — P. 42 (Abstr. P 053).

53. Comparison of the clinical efficacy and safety of flutamide or flutamide plus an oral contraceptive in the treatment of hirsutism / C. Taner, M. Inal, O. Basogul et al. // Gynecol. Obstet. Invest. — 2002. — Vol. 54. — P. 105-108.

УДК 612.616.31:577.171.6

А. Г. Резников

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

В статье на основе обзора литературы и результатов собственных исследований обсуждается одна из фундаментальных проблем биологии и медицины — применение стероидных и нестероидных конкурентных антагонистов андрогенов — блокаторов рецепторов мужских половых гормонов. Рассмотрены клеточно-молекулярные механизмы фармакодинамики, вопросы фармакокинетики антиандрогенов, а также их применения в биологических, медико-биологических исследованиях и в клинической практике. Показана эффективность использования антиандрогенов для лечения рака предстательной железы и гиперандрогенных состояний у женщин.

Ключевые слова: андроген, рецептор, антиандроген, рак предстательной железы, бесплодие.

UDC 612.616.31:577.171.6

A. G. Reznikov

ANDROGEN RECEPTOR BLOCKERS AND THEIR USE IN BIOLOGICAL RESEARCH AND MEDICAL PRACTICE

The article on the basis of literature survey and author's data presents one of the fundamental problems of biology and medicine — the application of steroidal and non-steroidal competitive androgen antagonists — the androgen receptor blockers. Cellular and molecular mechanisms of the antiandrogen pharmacodynamics, pharmacokinetic issues and use of the antiandrogens in biological, biomedical research and clinical practice are overviewed. There is demonstrated efficacy of the antiandrogen administration in prostate cancer patients and in women with hyperandrogeny.

Key words: androgen, receptor, antiandrogen, prostate cancer, infertility.

УДК 616.37-002.1:092.9+557.146.1

В. М. Демидов, д-р мед. наук, проф.

ЕНДОГЕННІ ОПІОЇДИ В РЕГУЛЯЦІЇ ГОМЕОСТАЗУ В УМОВАХ НОРМИ І ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Одеський державний медичний університет

Проблема регуляції та підтримки гомеостазу при різних патологічних станах останнім часом набуває істотного значення для широкого кола фахівців, які розробляють і вив-

чають питання саногенезу, регуляторних і, в тому числі, терапевтичних ефектів різноманітних схем корекції гомеостазу, а також досліджують аспекти нейроендокринної регу-

ляції головних фізіологічних функцій організму людини. Нашу увагу протягом тривалого часу привертає питання підтримки і зміцнення адаптаційних резервів організму в

умовах різних патологічних станів органів черевної порожнини, що мають переважно запальний генез. При цьому ми виходили з того, що додаткова до загального обов'язкового лікування корекція адаптаційних резервів та/або гомеостатичних механізмів (переважно нейроендокринних) позитивно впливає на перебіг запальних процесів органів черевної порожнини (на прикладі перитоніту, гострого, хронічного і післяопераційного панкреатитів, гострого виразкового процесу в шлунку і дванадцятипалій кишці, хронічного калькульозного холециститу, цукрового діабету та ін.).

У своїх клінічних та експериментальних спостереженнях ми виходили з важливого регуляторного значення ендогенних опіоїдних нейропептидів [1–3]. Відомо, що енкефаліни й ендорфіни виконують в організмі роль міжклітинних і міжтканинних нейрорегуляторів [4; 5]. Більшість учених цей клас нейропептидів цікавить з точки зору їх багатосторонньої біологічної активності як на рівні різних відділів головного мозку, спинного мозку, так і на всіх рівнях ієрархії нейроендокринної системи [6; 7]. Тривалий час фахівців цікавили такі функції опіоїдних нейропептидів, як забезпечення аналгетичних ефектів, підтримка нормально функціонування лімбічної, пірамідної та екстрапірамідної систем, їх патогенетична роль у формуванні неврологічних і психічних захворювань людини.

Опіоїдні пептиди ідентифіковано спочатку в структурах головного мозку, а пізніше в органах шлунково-кишкового тракту, що підтверджує функціональний взаємозв'язок центральної нервової і травної систем [3]. Ці пептиди впливають на метаболізм і секрецію стероїдних гормонів, гормонів гіпофіза та підшлункової залози. В організмі людини опіоїдні

пептиди представлені енкефалінами (метіонін- і лейцин-енкефаліни), ендорфінами (α -, β -, γ - та ін.), а також групою неоендорфінів, динорфінів та ін. [2]. Найбільше їх міститься в спинному мозку і надниркових залозах. Під впливом енкефалінів, як мінімум, знижується рівень кортизолу в сироватці крові, крім того, вони беруть участь у регуляції обміну білків і ліпідів.

З огляду на спільність синтезу опіоїдів і багатьох інших гормонів, що мають мозкове походження, а також істотний вплив ендогенних опіоїдів на систему нейроендокринної регуляції [6; 8], неабияку увагу у своїх дослідженнях ми приділяли питанням їхньої участі в підтримці гомеостатичних реакцій і посиленні адаптаційних резервів організму при патології. Як різновид біологічного стресу, перелічені вище гострі запальні патологічні стани супроводжуються глибокими зрушеннями в адаптаційних механізмах, проявом чого є порушення нейроендокринної регуляції та функціонування в системах протеолізу, у системі ПОЛ і антиоксидантного захисту тощо.

Від стану опіоїдної системи залежить міцність функціональних зв'язків усіх систем організму, толерантність до дії подразнюючого фактора — стресу [9]. Опіоїдні пептиди запобігають підвищенню рівня глюко- і мінералокортикоїдів, тироксину в плазмі крові, підсилюють вираженість регенераційних процесів у післяінфарктному стані, у зв'язку з чим вони застосовуються в клініці для лікування гострої ішемії міокарда [10].

Лей-енкефаліни стимулюють проліферацію клітин кісткового мозку у тварин, а у стресованих особин, навпаки, пригнічують розвиток гіперплазії. Мет-енкефаліни стимулюють еритропоез. Виявлено здатність синтетичного аналога даларгіну підсилювати при-

родну цитотоксичність лімфоцитів периферичної крові людини — за дією відмічено ефект, аналогічний впливу інтерферону [11].

Більшість опіоїдних пептидів та їх синтетичні аналоги перешкоджають розвитку виразок дванадцятипалої кишки, знижують об'єм панкреатичної секреції, підвищують антитрипсиновий потенціал підшлункової залози [12–15].

Рівень опіоїдних пептидів у підшлунковій залозі негативно корелює з концентрацією інсуліну в плазмі крові на всіх стадіях розвитку цукрового діабету. Є дані про патогенетичну роль опіоїдних пептидів при формуванні цієї патології [16].

Успіхи сучасної фармакології і поява нових лікарських препаратів — аналогів нейропептидів — дозволяє розробляти принципи фармакологічної корекції порушень адаптаційних механізмів, у тому числі і в умовах зазначених вище стресгенеруючих патологій. У своїх дослідженнях опиралися на нові дані у сучасній біологічній науці — про патогенез ендогенної інтоксикації у хворих із запальними захворюваннями органів черевної порожнини, — які були отримані при поглибленому вивченні механізмів патофізіологічних розладів на клітинному і субклітинному рівнях. Дослідження показали, що реакцією у відповідь організму на ушкодження і дію бактеріальних токсинів є вивільнення біологічно активних речовин, медіаторів неспецифічного запалення — гістаміну, серотоніну, плазмових і тканинних кінінів, простагландинів, лізосомальних ферментів, анафілотоксинів [17; 18]. Очевидно, цілком припустимо говорити про гормональну інтоксикацію, що пов'язана з надлишковим нагромадженням кінцевих продуктів специфічного метаболізму — продукції гормонів. Ці речовини, що надходять до

кровотоку в концентраціях, які значно перевищують біологічну норму, відіграють істотну роль у розвитку ендотоксикозу [18; 19].

У хворих із запально-деструктивними процесами в черевній порожнині в разі перекисного uszkodження мембран лізосом відбувається вивільнення кислих гідролаз, яким притаманний потужний деструктивний потенціал [20–22]. Автокаталітична активація калікреїн-кінінової системи і трипсину, що виникає у подальшому, сприяє розвитку вазодилатації колапсу, шоку [21]. Протеази і компоненти калікреїн-кінінової системи нагромаджуються в первинному осередку запалення — черевній порожнині, підсилюючи дію інфекційних агентів, і викликають біль, гіперемію, набряк, підвищену трансудацію та парез кишечника [14; 23].

Неконтрольований протеоліз при патології органів черевної порожнини спотворює функції протеолітичних систем плазми крові та спричинює деградацію пептидів, що контролюють моторику кишечника [24; 25]. Відомо, що в регуляції моторики шлунково-кишкового тракту беруть участь близько 30 пептидів, у тому числі вазоактивний інтестинальний пептид, холецистокінін, субстанція «Р» і особливо опіоїдні пептиди. В умовах протеолізу, індукованого вивільненням потужних лізосомальних протеїназ, еластази, катепсину G, тіолових, матричних та інших протеїназ, ці пептиди можуть руйнуватися.

Гостре, хронічне або субхронічне запалення органів очеревини супроводжується зміною активності Т- і В-систем імунітету [26; 27]. Важливим показником функціональної активності імунокомпетентних клітин є продукція розчинних факторів, що відіграють значну роль у регуляції міжклітинних взаємовідно-

шень як у самій імунній системі, так і з іншими системами організму. Особливу увагу привертає група медіаторів, схожих за структурою та/або біологічними властивостями (лімфотоксин, фактор некрозу пухлини й інтерлейкін-1). Фактор некрозу пухлини (ФНП), взаємодіючи з іншими розчинними факторами, зокрема з γ -інтерфероном та інтерлейкіном-1, сприяє розвитку температурної реакції, елімінації з організму уражуючого агента шляхом стимуляції системи мононуклеарних фагоцитів та його прямої нейтралізації, збільшує експресію генів гістосумісності, що призводить до посилення імунологічного контролю за появою генетично чужих клітин, індукує синтез факторів згортання крові, сприяє обмеженню розповсюдження агента в організмі й локалізації запальної реакції [28–30].

У хворих із різними деструктивними процесами органів черевної порожнини, ускладненими супровідними захворюваннями (як правило, у більшості хворих із запаленням органів черевної порожнини формується хронічний панкреатит), розвивається вторинний імунодефіцит, вираженість якого має важливе прогностичне значення у визначенні як тактики лікаря, так і наслідку патологічного процесу [29].

Цікавими є дослідження, проведені останніми роками співробітниками кафедри загальної хірургії ОДМУ, щодо встановлення зв'язку між вираженістю проявів інтоксикації при патологічних синдромах і порушеннями секреції гормонів, що забезпечують адаптацію організму до хірургічного стресу [12; 15; 25; 31–33]. При надмірній силі подразника — стресу, яким є перитоніт, а також у міру прогресування захворювання, рівень концентрації ендогенних опіоїдних пептидів знижується, що

призводить до порушення внутрішніх взаємовідношень між стресреалізуючими і стреслімітуючими системами, погіршуючи перебіг перитоніту та інтоксикаційного синдрому [25; 32; 34; 35].

Роль опіоїдних пептидів у адаптації організму підтверджується тим, що на фоні системного введення різних нейропептидів (циклічний аналог енкефаліну, казоморфін, даларгін та ін.) виявлено перерозподіл частки клітин, яким притаманна активуюча, гальмівна й ареакивна форми реакцій у відповідь на підведення до них ацетилхоліну та норадреналіну. Останні, як відомо, активно сприяють як утворенню, так і перебігу адаптивних змін [36].

Клінічні та експериментальні дослідження, присвячені дії пептидів, доводять, що нейропептиди можна розглядати як координатори між нервовою, ендокринною та імунною системами. Порушення їхньої координації є причиною розвитку багатьох патологічних станів. На роль опіатів й ендогенних морфіноподібних пептидів у механізмах взаємодії нервового й ендокринного видів регуляції в організмі вказував Е. А. Юматов (1987). На думку автора, центральні пептидергічні системи є біологічно необхідними механізмами стійкості до емоційного стресу, які обмежують і запобігають можливому розвитку тривалого «застійного» негативного емоційного стану, що сприяє індукції стресу. З огляду на це, такі пептидергічні системи можна зарахувати до категорії ендогенних механізмів, які забезпечують адаптивний характер реакції організму при дії на нього стресових факторів [37].

При активації неспецифічних механізмів адаптації внаслідок гострої дії стрес-факторів нейромедіаторні пептиди відіграють важливу роль у формуванні стресіндукованих

уражень слизової оболонки шлунка. Цікаво, що їхні ефекти не мають прямої залежності від їх належності до ієрархічної структури гормональної системи. Так, тиреоліберину й вазоактивному інтестинальному пептиду притаманні виражена ульцерогенна дія, тимчасом як нейротензин, β -ендорфін й бомбезин надають стрес-протективної дії [38].

Наявність нейропептидів практично в усіх органах та їх участь у регуляції нейрофізіологічних функцій, ендокринних процесів та імунологічних реакцій дає підстави для позначення цієї групи біологічно активних речовин як «повсюдних регуляторів» [39].

Дані про патогенетичну роль нейропептидів, в першу чергу опіюїдних, при тяжких екстремальних станах, таких як травматичний, ендотоксичний, геморагічний шок та ішемія мозку, — неоднозначні. Однак, з огляду на каскадний принцип дії регуляторних пептидів, ефекти яких продовжуються як на етапах синтезу, так і в процесі гідролізу нейропептидів, логічно припустити, що порушення обміну та функції нейропептидів, розбалансування їхньої взаємодії з іншими гуморальними посередниками може бути важливою ланкою в патогенезі формування різних патологічних станів [2; 3; 40].

Таким чином, у доступній науковій літературі є значний матеріал про роль ендогенних опіюїдних нейропептидів у розвитку патологічних станів органів черевної порожнини, однак питання це вивчено недостатньо. З огляду на спільність походження попередників медіаторів запалення та нейропептидів, логічно припустити, що гострі запальні процеси в черевній порожнині сприяють зміні біологічної активності нейропептидів і позначаються на прояві симптомів патологічного стану.

Таким чином, метою експериментальної частини роботи є дослідження активності («тонусу») ендогенної опіюїдної системи у щурів в експериментальних умовах таких стресгенеруючих патологій, як перитоніт і панкреатит.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені в умовах хронічного експерименту на білих щурах-самцях лінії Вістар, харчування яких здійснювали за стандартною дієтою. Щурам було забезпечено вільний доступ до їжі та води, їх розміщували в стандартних умовах з 12-годинною зміною світла і темряви. Роботу з лабораторними тваринами проводили з урахуванням вимог, передбачених Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів за участі експериментальних тварин різних видів, а також етичних норм і правил, затверджених комісією з етики проведення експериментальних досліджень Одеського державного медичного університету.

Гострий перитоніт (ГП) відтворювали за методикою, описаною в роботі [41], для чого щурів фіксували на операційному столі та в умовах ефірного рауш-наркозу виконували лапаротомію, перев'язували червоподібний відросток шовковою ниткою біля основи. Після цього черевну порожнину ушивали. Гострий перитоніт, що формувався в умовах даної методики, цілком відповідав умовам розвитку, морфологічним і клінічним проявам, що відмічаються в клінічних умовах. На 1-шу добу з моменту оперативного втручання в 95 % тварин ми отримували макроскопічну картину гострого гнійного перитоніту. Експерименти з відтворення ГП виконували в таких серіях спостережень: I серія — інтактні щури (контрольна група); II

серія — щури з відтвореним ГП; III серія — щури із ГП, яким наступного дня з моменту оперативного втручання щодня одноразово вводили даларгін (50 мкг/кг, внутрішньочеревинно); IV серія — щури із ГП, яким наступного дня з моменту оперативного втручання щодня одноразово вводили даларгін (50 мкг/кг) і натрофін (50 мкг/кг); V серія — щури із ГП, яким наступного дня з моменту оперативного втручання щодня одноразово вводили сандостатин (50 мкг/кг, внутрішньочеревинно). У кожній групі було від 25 до 40 щурів. Виведення тварин з досліду для наступних біохімічних досліджень здійснювали шляхом декапітації після передозування етаміналу натрію (85 мг/кг) на 1-шу, 5-ту та 9-ту добу перебігу патологічного процесу (по 10 щурів).

Експериментальний хронічний панкреатит (ЕХП) відтворювали шляхом щоденного введення кальцію хлориду (50 мг/кг, внутрішньочеревинно) протягом 8 тиж [42]. Після зазначеного інтервалу в 95 % тварин ми отримували морфологічну картину ЕХП. Експерименти з відтворення ЕХП виконували в таких серіях спостережень: I серія — інтактні щури (контрольна група); II серія — щури із відтвореним ЕХП; III серія — щури із ЕХП із уведенням сандостатину (50 мкг/кг, внутрішньочеревинно); IV серія — щури із ЕХП із уведенням нативних ліпосом (50 мкг/кг, внутрішньочеревинно); V серія — щури із ЕХП із уведенням ліпосомального сандостатину (50 мкг/кг, внутрішньочеревинно). У кожній групі було не менше 10 щурів. Виведення тварин з досліду для наступних біохімічних дослі-

Вплив нейропептидів на секрецію опіоїдних гормонів у крові щурів із гострим перитонітом, $M \pm m$, пг/мл

| Групи тварин, n=10 | Досліджувані показники в різні терміни перебігу ГП | | | | | |
|---------------------------------------|--|-------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|
| | 1-ша доба | | 5-та доба | | 9-та доба | |
| | L- і М-енкефаліни | β-ендорфіни | L- і М-енкефаліни | β-ендорфіни | L- і М-енкефаліни | β-ендорфіни |
| Інтактні щури | 106,8±18,7 | 154,5±35,6 | 106,8±18,7 | 154,5±35,6 | 106,8±18,7 | 154,5±35,6 |
| Щури із ГП | 61,9±28,8 | 77,8±22,5 | 78,0±40,1 | 91,1±53,6 | 92,9±38,3 | 110,5±36,7 |
| Щури із ГП + + даларгін | 72,8±10,2 | 104,9±37,9 | 125,4±11,6 | 120,3±18,9 | 119,6±11,9 | 127,9±14,7 |
| Щури із ГП + даларгін + + натрофін | 61,6±21,1 | 89,2±19,6 | 106,6±13,7 | 102,3±17,9 | 101,7±9,7 | 108,7±14,3 |
| Щури із ГП + + кемантан | 73,9±12,9 | 73,3±7,9* | 79,0±15,2 | 78,7±18,0 | 86,8±25,8 | 87,1±24,1 |
| Щури із ГП + + сандостатин | 62,1±11,1 | 89,2±29,8 | 110,1±10,4 | 114,3±21,5 | 113,6±9,7 | 121,5±14,8 |

Примітка. * — $P < 0,05$ — вірогідні відмінності щодо аналогічних показників у інтактних щурів.

джень також здійснювали за допомогою декапітації після передозування етаміналу натрію (85 мг/кг).

У сироватці крові щурів усіх досліджуваних груп в умовах відтворення ГП та ЕХП радіоімунним методом визначали концентрацію опіоїдних гормонів (L-, М-енкефаліни та β-ендорфін) за допомогою стандартних наборів фірм "Amersham" (Англія) та "Immuno Nuclear Corporation" (США) на лічильному пристрої "Beta-Gamma-6".

Отримані дані обробляли статистично, за критерій вірогідності використовували $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Спочатку ми досліджували динаміку зміни концентрації L- і М-енкефалінів, а також β-ендорфіну протягом гострого гнійного експериментального перитоніту під впливом синтетичних аналогів опіоїдних нейропептидів — даларгіну, натрофіну, гептапептиду кемантану та сандостатину, застосовуваних як окремо, так і разом. Концентрації зазначених пептидів досліджували у сироватці крові щурів, у яких відтворювали гострий гнійний експериментальний перитоніт

через 24 год, 5 і 9 діб з моменту його моделювання. Отримані результати зіставлялися з двома групами: контрольною групою інтактних щурів, у яких патологічний стан не відтворювався, а також групою щурів із відтвореним перитонітом, яким не проводилося лікування.

Через 24 год з часу відтворення патологічного стану в черевній порожнині концентрація L- і М-енкефалінів у щурів істотно не змінилася (таблиця). Досліджуваний показник становив (61,9±28,8) пг/мл, що було на 42 % менше аналогічного показника в контрольній групі тварин. Під впливом застосування даларгіну, а також сумісного введення даларгіну та натрофіну величина досліджуваного показника практично не змінилася ($P > 0,05$ порівняно з таким самим показником у групі щурів з перитонітом без проведеного лікування). Після введення кемантану й сандостатину показники у двох досліджуваних групах практично не мали відмінностей.

Розвиток гострого гнійного експериментального перитоніту в перші 24 год супроводжувався незначним (на 49 %) зниженням концентрації β-ендорфіну. Після введення тваринам

даларгіну цей показник становив (104,9±37,9) пг/мл, що було на 34,8 % більше аналогічного показника в групі тварин з перитонітом без проведеного лікування. У групі щурів, яким здійснювали сумісне введення даларгіну й натрофіну, даний показник був більший за аналогічний у групі щурів із перитонітом без лікування на 14 %. Внутрішньочеревинне введення кемантану сприяло незначному (на 5,7 %) зниженню концентрації β-ендорфіну порівняно з аналогічним показником у групі щурів із перитонітом без лікування. Цей показник був у 2,1 разу меншим, ніж у контрольній групі тварин ($P < 0,05$). У випадку введення сандостатину досліджувані показники не мали істотних відмінностей у досліджуваних і в обох контрольних групах.

Через п'ять діб з моменту відтворення гострого гнійного експериментального перитоніту концентрація енкефалінів становила (78,0±40,1) пг/мл, що було на 27 % менше аналогічного показника в контрольній групі щурів. У групі щурів із застосуванням даларгіну цей показник дорівнював (125,4±11,6) пг/мл, що було на 17 % більше показника в контролі і на 60 % перевищувало

аналогічний показник у групі щурів з перитонітом без лікування. Сумісне застосування щурам із перитонітом даларгіну та натрофіну сприяло збільшенню на 37 % досліджуваного показника порівняно з аналогічним у щурів з перитонітом без лікування ($P > 0,05$). У разі застосування кемантану величина секреції енкефалінів не відрізнялася від такого самого показника у щурів з перитонітом без лікування. В умовах уведення щурам з перитонітом на 5-ту добу сандостатину відмічалася збільшення досліджуваного показника на 41 % порівняно з таким самим у групі щурів із перитонітом без лікування ($P > 0,05$).

П'ята доба гострого гнійного експериментального перитоніту супроводжувалася зниженням на 41 % концентрації β -ендорфіну порівняно з аналогічним показником у контролі. У групі щурів із ГП, яким вводили даларгін, досліджуваний показник був на 32 % вищим, ніж у групі щурів із перитонітом без лікування. У даному випадку рівень секреції β -ендорфіну не мав істотних відмінностей порівняно з аналогічним показником у контролі ($P > 0,05$). Після введення щурам з перитонітом даларгіну разом з натрофіном базальний рівень секреції β -ендорфіну підвищився на 12 % порівняно з групою щурів із перитонітом, яким не здійснювали лікування ($P > 0,05$). У випадку введення кемантану досліджувані показники в обох групах не мали істотних відмінностей. У групі щурів, яким вводили сандостатин, концентрація β -ендорфіну на 25 % перевищила аналогічний показник у щурів, яким в умовах гострого гнійного експериментального перитоніту не призначали лікування (див. таблицю).

Аналогічні результати отримано і в щурів при дослідженні на 9-ту добу перебігу

ГП (див. таблицю). Таким чином, наші дані підтверджують раніше висловлене припущення про ефективність використання даларгіну та його поєднання з натрофіном в умовах гострого гнійного експериментального перитоніту щодо нормалізації секреції опіоїдних гормонів.

Отримані результати становлять істотний інтерес з кількох позицій. Звертає на себе увагу участь опіоїдних пептидів у опосередкованні стресорних порушень в умовах гострого експериментального перитоніту, що характеризується поєднанням хірургічного втручання, впливом потужного бактеріального фактора, вираженим інтоксикаційним синдромом й емоційно-больовим стресом. Виявлена нами динаміка зміни концентрації енкефалінів і β -ендорфіну може служити експериментальним обґрунтуванням діагностичної цінності визначення концентрації зазначених опіоїдних пептидів у крові як маркера вираженості патологічного процесу. Є підстави вважати, що енкефаліни при опосередкованні гуморальних стресіндукованих порушень діють як клітинні мембранні протектори, сприяючи переходу на адекватний рівень функціонування як регуляторних систем, так і метаболічних процесів.

З огляду на нетривалість функціонування опіоїдних пептидів у кровоносному руслі та їх швидку інактивацію під впливом пептидаз, нами обґрунтовано необхідність синтезу їх ліпосомальних форм [43].

Досліджено ефективність одного з представників синтетичних опіоїдних пептидів — ліпосомального сандостатину — в регуляції секреції опіоїдних гормонів у крові в щурів за умов експериментального відтворення хронічного панкреатиту (ХП) [44].

У щурів із ХП концентрація енкефалінів була на 44 % меншою за аналогічний показник в інтактних щурів ($P < 0,05$; рисунок, *а*). В умовах уведення щурам із ХП сандостатину відмічалася істотне (на 60 %) підвищення концентрації енкефалінів порівняно з аналогічним показником у крові щурів із ХП без лікування ($P < 0,05$). Концентрація досліджуваних гормонів у крові щурів із ХП, яким вводили ліпосоми, практично не відрізнялася від такої самої у щурів із ХП без лікування ($P > 0,05$). У разі введення ліпосомальної форми сандостатину рівень секреції L- і M-енкефалінів був удвічі більшим, ніж у щурів із ХП без фармакологічної корекції ($P < 0,01$), і на 30 % більшим, ніж аналогічний показник у щурів, яким здійснювали введення вільного сандостатину ($P < 0,05$).

Перебіг ХП у щурів супроводжувався зниженням рівня секреції β -ендорфіну (на 60 %; $P < 0,001$; рисунок, *б*). В умовах застосування «вільного» сандостатину цей показник виявився на 74 % більшим, ніж у щурів із ХП без лікування ($P < 0,01$). У разі введення щурам ліпосомальної форми сандостатину досліджуваний показник був удвічі більшим, ніж у щурів із ХП ($P < 0,001$), і на 24 % більше аналогічного показника в групі щурів, яким вводили неліпосомальний сандостатин ($P < 0,05$; рисунок, *б*).

Таким чином, на підставі отриманих даних можна зробити висновок, що перебіг ХП у щурів супроводжується зниженням рівнів секреції опіоїдних гормонів. За даних умов сандостатин виявив нормалізуючий ефект, внаслідок якого в крові тварин нормалізувалася концентрація енкефалінів й β -ендорфіну.

Слід зазначити, що застосування в умовах ХП ліпосомальної форми сандостатину

виявилось ефективнішим, ніж «вільного» нейропептиду. Так, ліпосомальна форма сандостатину ефективніше (на 30 %; $P < 0,05$) сприяла збільшенню концентрації енкефалінів і β -ендорфіну (на 24 %; $P < 0,05$) порівняно з аналогічними ефектами «вільної» форми нейропептиду.

Отже, комплекс нейрогуморальних порушень у щурів при ХП стосується як центрального, так і периферичного рівнів регуляції. Крім того, зниження тону ендогенної опіоїдної системи розглядаємо як прояв реакції виснаження організму у відповідь на тривалу дію стресового фактора, що спостерігається в умовах експериментального відтворення ХП у щурів.

Підсумовуючи ефективність дії сандостатину щодо впливу на порушення гормональної секреції в умовах ХП, слід зазначити два принципових факти:

1) реєструється істотна активність «вільного» сандостатину стосовно порушень гормональної секреції центральної ланки регуляції та вмісту опіоїдних гормонів; у зв'язку з цим слід зазначити, що ефективність сандостатину близька до такої у «чистих» ліпосом;

2) у разі використання ліпосомальної форми нейропептиду реєструється більш виражений ефект, спрямований на нормалізацію секреторної активності організму.

Звертає на себе увагу факт участі опіоїдних пептидів у опосередкуванні стресорних порушень в умовах ХП, що характеризується поєднанням емоційно-больового стресу і вираженого інтоксикаційного синдрому. Виявлена нами динаміка зміни концентрації енкефалінів і β -ендорфіну може служити експериментальним обґрунтуванням діагностичної цінності визначення кон-

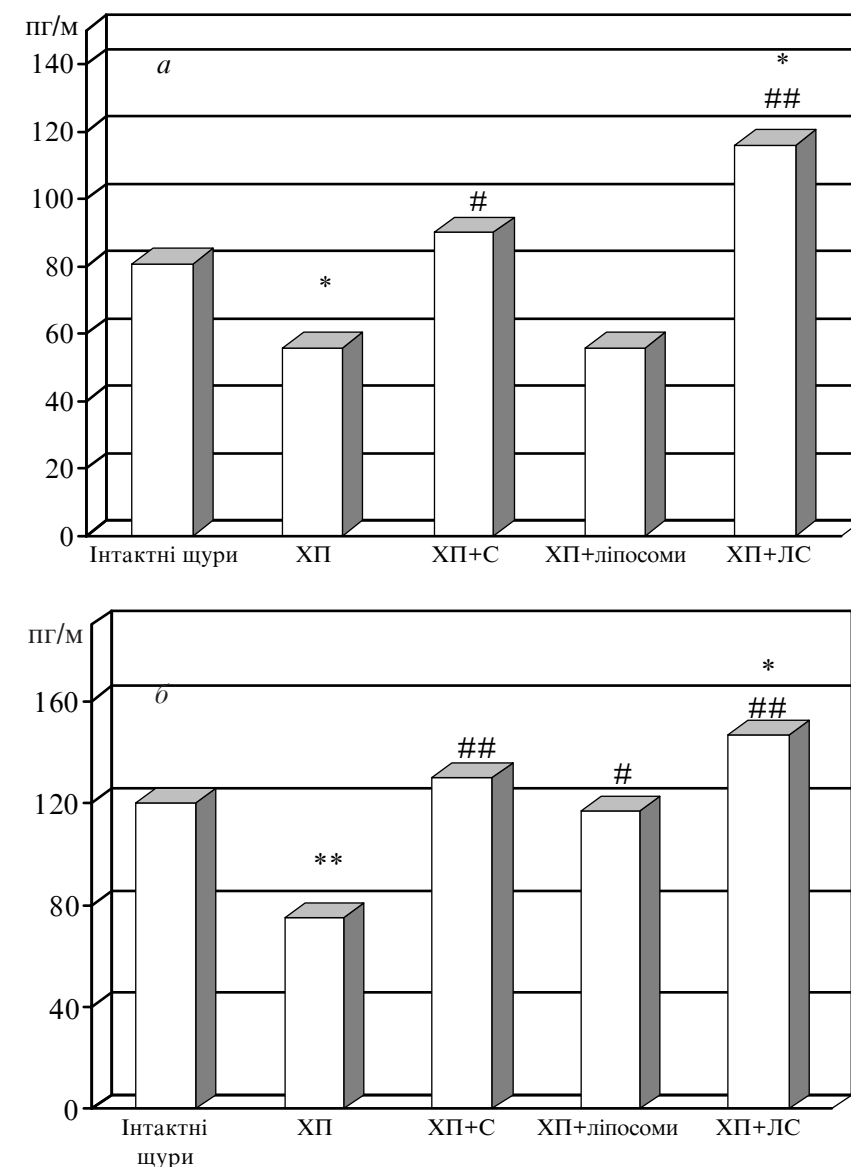


Рисунок. Зміни концентрації L- і М-енкефалінів (а) і β -ендорфіну (б) у щурів із ХП під впливом комплексної експериментальної корекції

Примітка: С — сандостатин; ЛС — ліпосомальний сандостатин; * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$ — вірогідні відмінності щодо аналогічних показників у інтактних щурів; # — $P < 0,05$; ## — $P < 0,01$ — вірогідні відмінності щодо аналогічних показників у щурів із ЕХП (критерій АНОВА).

центрації опіоїдних пептидів у крові як маркера вираженості ХП. На нашу думку, енкефаліни при опосередкуванні гуморальних стресіндукованих зрушень також виконують роль клітинних мембранних протекторів, сприяють переходу на адекватний рівень функціонування як регуляторних систем, так і метаболічних процесів.

Ще К. Р. Снелл на початку 80-х років минулого сторіччя довів ефективно пригнічення

під впливом енкефалінів імпульсації окремих нейронів [45]. Гальмівну дію опіатних пептидів можна також простежити при вивченні кругообігу і відносно виділення інших нейромедіаторів. Як показують дослідження *in vitro*, опіатні пептиди інгібують спричинене електричною стимуляцією виділення ацетилхоліну та норадреналіну [46; 47].

На думку багатьох дослідників, головна загальна біологічна суть зміни секреції гор-

монів і біологічно активних речовин полягає у запобіганні надлишкової адаптивної реакції на стрес, властивій будь-якій функціональній системі [48–50]. При аналізі отриманих результатів, що свідчать про зміну концентрації нейропептидів у динаміці експериментального хронічного панкреатиту, малодослідженим залишався аспект гормональної регуляції стресу. З огляду на це, особливо важливою та актуальною є оцінка активності гормональних систем. Дослідження цих особливостей гормональної регуляції дозволить простежити значення стресових гормонів і оцінити функціональну активність стреспротективної системи в умовах ХП. При оцінці порівняльної ефективності різних методів лікування ХП слід брати до уваги не лише лікування хворого, але й можливість прогнозування розвитку ускладнень, які властиві даному патологічному стану.

Висновки

1. Система ендогенних опіоїдних нейропептидів має важливе регуляторне значення щодо регуляції гомеостазу за допомогою нормалізації функцій внутрішніх органів (переважно черевної порожнини) в нормі, а також у патологічних умовах, що було підтверджено нами в експерименті на моделях гострої та хронічної патології органів черевної порожнини.

2. Ендогенні опіоїдні нейропептиди опосередковують вищезазначені патологічні стани черевної порожнини, що виявляється зниженням їх загальної концентрації у плазмі крові. Такий стан трактуємо як прояв реакції виснаження організму у відповідь на тривалу дію стресового фактора.

3. На нашу думку, спрямоване підвищення тону ендогенної опіоїдної системи є перспективним напрямком в ек-

периментальній патофізіології з метою розробки нових адекватних схем нормалізації гомеостазу і підвищення активності адаптаційних резервів організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin by leptin in lean and obese rats* / J. Korner, S. C. Chua Jr., J. A. Williams et al. // *Neuroendocrinology*. — 1999. — Vol. 70. — P. 377-383.

2. *Van Ree J. M., Gerrits M. A. F. M., Vanderschuren L. J. M. J. Opioids, Reward and Addiction: An Encounter of Biology, Psychology, and Medicine* // *Pharmacol. Rev.* — 1999. — Vol. 51, N 2. — P. 243-296.

3. *Vaccarino A. L., Kastin A. J. Endogenous opiates: 1999* // *Peptides*. — 2000. — Vol. 21. — P. 1975-2034.

4. *Trauma decreases leucine enkephalin hydrolysis in human plasma* / R. Babst, L. Bongiorno, M. Marini et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1999. — Vol. 288. — P. 766-773.

5. *β -Endorphin levels in peripheral blood mononuclear cells and long-term naltrexone treatment in autistic children* / A. G. Cazzullo, M. C. Musetti, L. Musetti et al. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 1999. — Vol. 9. — P. 361-366.

6. *Dardenne M. Role of thymic peptides as transmitters between the neuroendocrine and immune systems* // *Ann. Med.* — 1999. — Vol. 31. — P. 34-39.

7. *Physiologic and neuroendocrine responses to intravenous naloxone in subjects with Alzheimer's disease and age-matched controls* / P. N. Tariot, A. Upadhyaya, T. Sunderland et al. // *Biol. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 46. — P. 412-419.

8. *Perkins R. B., Hall J. E., Martin K. A. Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: Spectrum, stability, and response to neuro-transmitter modulation* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 1905-1911.

9. *Neuroendocrine and behavioral effects of CRH blockade and stress in male rats* / A. M. Aloisi, M. Bianchi, C. Lupo et al. // *Physiol. Behav.* — 1999. — Vol. 66. — P. 523-528.

10. *Лысаченко Г. В., Слепушкин В. Д., Золоев Г. К. Влияние даларгина на гемодинамику при остром инфаркте миокарда, осложненном клинической смертью* // *Анестезиол. и реаниматология*. — 1992. — № 4. — С. 57-59.

11. *Дубинин К. В., Захарова Л. А. Факторы, опосредующие иммуномодулирующий эффект мет-энкефалина: влияние дозы, стадии клеточной акти-*

вации и времени внесения опиоида // *Бюл. эксперим. биол. и медицины*. — 1995. — № 4. — С. 402.

12. *Демидов С. М. Патогенетическое обоснование применения корректоров нейропептидов в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у работников морского транспорта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Одесса, 1994. — 18 с.

13. *Логонова А. С., Садоков В. М. Опыт применения сандостатина у больных хроническим панкреатитом* // *Тер. архив*. — 1995. — № 7. — С. 60-62.

14. *Оценка эффективности современных методов лечения деструктивного панкреатита* / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, Б. Р. Гельфанд и др. // *Анналы хирург. гепатологии*. — 1996. — Т. 1, № 1. — С. 58-61.

15. *Торбинский А. А. Гормональные механизмы розвитку експериментальної виразкової хвороби у щурів та їх корекція ліподалом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Одеса, 2002. — 18 с.

16. *Modification of morphine-induced place preference by diabetes* / J. Kamei, M. Ohsawa, T. Suzuki, H. Nagase // *Eur. J. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 337. — P. 137-145.

17. *Варфоломеев С. Д., Менх А. Т. Простагландины — молекулярные биорегуляторы.* — М.: Наука, 1985. — 261 с.

18. *Васильев И. Т. Механизмы развития эндотоксикоза при острых гнойных заболеваниях органов брюшной полости* // *Хирургия*. — 1995. — № 1. — С. 54-58.

19. *Бобков А. И., Брехов Е. И., Сухоруков В. А. Стрессовые нарушения гормональной регуляции и метаболизма при острых воспалительных заболеваниях брюшной полости, осложненных перитонитом* // *Хирургия*. — 1992. — № 4. — С. 94-98.

20. *Патогенез острой непроходимости кишечника* / В. И. Русаков, Э. С. Гулянец, Н. А. Лукаш и др. // *Хирургия*. — 1992. — № 10. — С. 5-10.

21. *Яровая Г. А., Васильева И. Т., Нешкова Е. А. Новые аспекты патогенеза перитонита* // *Там же*. — 1996. — № 1. — С. 77-79.

22. *Miyato H. Changes of the acid hydrolases content in the peritoneal cavity* // *J. Am. Surg. Ass.* — 1991. — Vol. 51. — Suppl. 5. — P. 43-44.

23. *Zbytenski Z., Kanglerz A. Inhibitory protease w medycynie* // *Post. Hig. Med. Dosw.* — 1977. — N 31. — P. 293-407.

24. *Веремеенко К. Н. Кишечная система.* — К.: Здоров'я, 1977. — 185 с.

25. Дробков А. Л. Патогенетическое обоснование применения аналогов нейропептидов в комплексном лечении перитонита (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1996. — 21 с.
26. *Диагностика и лечение сепсиса* / Н. Н. Малиновский, Е. А. Решетников, Г. Ф. Шипилов и др. // Хирургия. — 1992. — № 7-8. — С. 3-8.
27. Чаленко В. В., Дваладзе Н. А., Валиш Т. А. К патогенезу экспериментального перитонита // Вестн. хирургии. — 1990. — № 2. — С. 44-47.
28. Кадагидзе З. Г. Цитокины и их использование в онкологии // Intern. J. Immunorehabilitation. — 1997. — № 7. — С. 47-56.
29. Фактор некроза опухоли при острых воспалительных заболеваниях внутренних гениталий / О. К. Погодин, Л. В. Ванько, Н. С. Сулейманова и др. // Акуш. и гинекология. — 1993. — № 2. — С. 42-45.
30. 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.
31. Кадочников В. С. Корректоры нейропептидов в лечении острого послеоперационного панкреатита (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1997. — 16 с.
32. Синовец Н. Л. Вплив аналогів нейропептидів на стан адаптаційних механізмів при перитоніті: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 1999. — 21 с.
33. Циповяз С. В. Эффективность аналогов липосомальных форм нейропептидов при лечении экспериментального панкреатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2002. — 21 с.
34. Сыновец А. А. Интоксикационный синдром при разлитом перитоните (клинико-экспериментальное исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. — Одесса, 1986. — 240 с.
35. Сыновец О. А. Применение липосом в лечении перитонита (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1994. — 17 с.
36. Гомазков О. А., Григорьянц О. О. Регуляция биосинтеза энкефалинов: биохимические и биологические аспекты // Успехи современной биологии. — 1989. — Т. 108. — С. 109-123.
37. Юматов Е. А. Нейрохимические механизмы ограничения развития отрицательных эмоциональных состояний // Фундаментальные достижения нейробиологии — медицине: Тез. докл. X Всес. конф. по биохимии нервной системы. — Горький, 1987. — С. 222.
38. Hernandez D. E. Neuroendocrine mechanisms of stress ulceration: focus on thyrotropin-releasing hormone // Life Sci. — 1986. — Vol. 39, N 4. — P. 279-296.
39. Громов Л. А. Нейропептиды. — К.: Здоров'я, 1992. — 248 с.
40. Писарев А. А., Киричек Л. М. APUD-система и перспективы использования нейропептидов в клинике // Врач. дело. — 1990. — № 10. — С. 69-73.
41. Кутовой А. Б., Лозиенко Л. В. Экспериментальная модель разлитого гнойного перитонита // Клин. хирургия. — 1995. — № 4. — С. 42-43.
42. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat / K. Mithofer, C. Fernandez-del Castillo, T. W. Frick et al. // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109, N 1. — P. 239-246.
43. Сносіб отримання ліпосомальної форми аналогів нейропептидів / В. М. Запорожан, В. М. Демидов, М. П. Кульбіда та ін. — Патент України № 30214.
44. К вопросу о механизмах реализации корригирующего действия липосомальных форм аналогов нейропептидов в экспериментальных условиях различных форм патологии органов брюшной полости при модуляции активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы / В. М. Демидов, С. М. Демидов, С. В. Циповяз и др. // Архив клин. и эксперим. медицины. — 2000. — Т. 9, № 1. — С. 119-122.
45. Olson G. A., Olson R. D., Kastin A. J. Endogenous Opiates: 1985 // Peptides. — 1986. — Vol. 17, N 5. — P. 907-933.
46. Ferry B., Roozendaal B., McGaugh J. L. Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: A critical involvement of the amygdala // Biol. Psychiatry. — 1999. — Vol. 46. — P. 1140-1152.
47. Fiserova M., Consolo S., Krsiak M. Chronic morphine induces long-lasting changes in acetylcholine release in rat nucleus accumbens core and shell: An in vivo microdialysis study // Psychopharmacol. — 1999. — Vol. 142. — P. 85-94.
48. Блум С. З., Полак Дж. Гормоны желудочно-кишечного тракта и заболевания человека // Физиол. и патол. физиол. желудочно-кишечного тракта. — М.: Медицина, 1989. — С. 11-16.
49. Лишманов Ю. Б., Маслова Л. В. Опиоидные пептиды и нейрогуморальные реакции при стрессе и адаптации // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1987. — № 6. — С. 51-53.
50. Меерсон Ф. З. Физиология адаптивных процессов. — М.: Медицина, 1986. — 521 с.

УДК 616.37-002.1:092.9+557.146.1

В. М. Демидов

ЕНДОГЕННІ ОПІОЇДИ В РЕГУЛЯЦІЇ ГОМЕОСТАЗУ В УМОВАХ НОРМИ І ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Наведено дані літератури, а також результати власних досліджень, що свідчать про важливе значення модуляції системи ендogenous опіоїдних пептидів у регуляції гомеостазу шляхом нормалізації функцій внутрішніх органів (переважно черевної порожнини) у нормі, а також у патологічних умовах.

Зроблено висновок, що спрямоване підвищення тону ендogenous опіоїдної системи є перспективним напрямком в експериментальній патофізіології з метою розробки нових адекватних схем нормалізації гомеостазу і підвищення активності адаптаційних резервів організму.

Ключові слова: гомеостаз, адаптація, стрес, опіоїдні пептиди, перитоніт, панкреатит.

UDC 616.37-002.1:092.9+557.146.1

V. M. Demidov

ENDOGENOUS OPIOID PEPTIDES IN HOMEOSTASIS REGULATION UNDER NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

Literature and own data that show the importance of the endogenous opioid system activity modulation in homeostasis regulation (mainly of the abdominal cavity organs) under normal and pathological conditions are given.

The conclusion was made that directed endogenous opioid system tone increasing has the perspective interest in the experimental pathophysiology with the aim of the homeostasis normalization adequate schemes performing out and increasing of the adaptational forces of organism mobilization.

Key words: homeostasis, adaptation, opioid peptides, peritonitis, pancreatitis.

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В РОЗВИТКУ І ПРОГРЕСУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Частина I. Інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, дисліпопротеїнемія, активація вільнорадикального окиснення

Буковинська державна медична академія

Метаболічний синдром — комплекс метаболічних, гормональних і клінічних порушень, що є факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, в основі яких лежить інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія [1; 3; 15; 20]. Виділення метаболічного синдрому як окремої нозології має велике клінічне значення, оскільки, з одного боку, цей стан є оборотним, а з другого — попередником виникнення таких захворювань, як цукровий діабет II типу й атеросклероз, які вважаються головними причинами підвищеної смертності. Не існує єдиної думки про першопричину метаболічних порушень у патогенезі метаболічного синдрому. Тому ми поставили за мету розглянути можливий взаємозв'язок між функціональним станом підшлункової залози (ПЗ) і розвитком та прогресуванням метаболічного синдрому.

Частота проявів метаболічного синдрому при захворюваннях органів травлення (інсулінорезистентність, дисліпидемія атерогенного профілю, ожиріння, помірна артеріальна гіпертензія, метаболічні зміни на електрокардіограмі, порушення центральної гемодинаміки, тенденція до гіпокаліємії) становить 29,1–89,3 % (В. П. Ласий, Ю. П. Успенский, Л. Ю. Давидова, Н. Н. Щербина, 2003). Найбільший відсоток ожиріння (89 %), інсуліно-

резистентності (75 %), дисліпидемії атерогенного профілю (55 %), метаболічних змін на електрокардіограмі (45 %) зафіксовано при хронічному панкреатиті (ХП), поєднаному з ерозивним гастритом. При виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, що поєднується з ерозивним гастритом, та при гастроезофагальній рефлексній хворобі в поєднанні з ерозивним гастритом частка виявлених компонентів метаболічного синдрому коливається від 50 до 35 %.

Підшлункова залоза — це практично єдиний орган, який завдяки поєднанню екзокринної та ендокринної функції бере участь у всіх фізіологічних процесах, починаючи з травлення та закінчуючи процесами адаптації [4], секретує велику кількість гормонів, що нерідко мають діаметрально протилежні властивості й одночасно взаємодіють між собою та іншими гормонами, утримуючи ендокринну систему в стані динамічної рівноваги. Тому є сенс розглядати ХП як захворювання, за якого відбувається ушкодження секреторного та інкреторного відділів органа, що має велике значення в підтримці гомеостазу (рис. 1) [4; 5; 8]. Недостатність ендокринної функції ПЗ клінічно проявляється в маніфестації метаболічних порушень. Складність їх виявлення полягає в тому, що практично не-

можливо визначити недостатність вироблення або функціонування одного гормону, оскільки завжди при захворюваннях розвивається дисгормоноз. Ураження ацинарних клітин і проток ПЗ корелює з порушенням її ендокринної функції при ХП.

За даними літератури [4; 5], зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (особливо легкого та середнього ступеня тяжкості) не є станом, що досить рідко виявляється, як вважалося раніше. Він трапляється при різних захворюваннях ПЗ, цукровому діабеті (у кожного другого хворого), остеопорозі, уремії, після операцій на шлунку, ПЗ, при травмах черевної порожнини, холециститах, ожирінні та інших патологіях. Доведено взаємозв'язок метаболічного синдрому з розвитком хронічного обструктивного панкреатиту та цукрового діабету (ЦД).

Розглянемо основні складові метаболічного синдрому та можливу роль ПЗ в їх розвитку.

Інсулінорезистентність

Інсулінорезистентність — це недостатня біологічна відповідь клітин на інсулін за його достатньої концентрації в крові. В основі цього стану лежить порушення чутливості до інсуліну та інсулінової секреції [1; 6; 12].

Виділяють три рівні розвитку інсулінорезистентності: пре-

рецепторний, рецепторний і пострецепторний.

Пререцепторний рівень включає:

- генетично детерміновану продукцію зміненої малоактивної молекули інсуліну (24-В, або Чиказький інсулін);

- неповну конверсію проінсуліну в інсулін, що призводить до надлишку малоактивного проінсуліну.

Рецепторний рівень характеризується:

- мутаціями гена інсулінового рецептора, що призводить до зменшення швидкості біосинтезу інсулінового рецептора, погіршує внутрішньоклітинний транспорт і посттрансляційний процесинг; до дефектів зв'язування інсуліну, зниження активності рецепторної тирозинкінази, прискорення деградації інсулінового рецептора;

- зниженням афінності рецепторів до інсуліну;

- недостатньою кількістю інсулінових рецепторів, що може бути як генетично обумовленим, так і набути (як компенсаторна реакція на гіперінсулінемію).

Інсулінорезистентність на пострецепторному рівні розвивається внаслідок зниження активності:

- тирозинкінази;

- СІР-білків (зменшення кількості глюкозних транспортерів — GLUT);

- двох ключових ферментів утилізації глюкози: піруватдегідрогенази — використання глюкози в циклі Кребса та глікогенсинтетази — використання глюкози для синтезу глікогену.

Проаналізувавши дані І. Н. Муравйової та ін. (2003), пропонуємо такі механізми розвитку секреторної дисфункції острівцевого апарату ПЗ як першопричину інсулінорезистентності:

1. *Гіперінсулінемія та відсутність пульсуючої секреції*

У нормі секреція інсуліну відбувається періодично, ко-

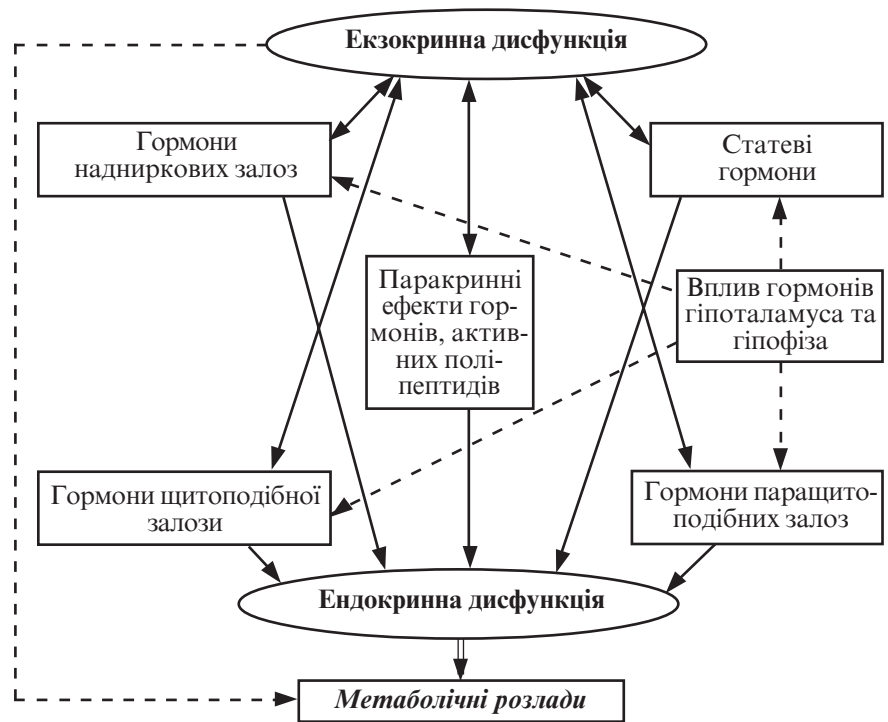


Рис. 1. Роль екзокринної та ендокринної дисфункції підшлункової залози в розвитку метаболічних розладів

роткими хвилями, зі значними коливаннями його рівня, що призводить до періодичного зниження рівня глюкози в крові, за рахунок чого відновлюється чутливість інсулінових рецепторів. При порушенні функції ПЗ рівень інсуліну може бути не тільки багаторазово підвищеним, але при цьому відсутні його коливання.

2. *Монофазна секреція інсуліну*

При прогресуючому порушенні інкреторної функції ПЗ значно уповільнюється «ранній» секреторний викид інсуліну у відповідь на підвищення рівня глюкози в крові. При цьому перша фаза секреції (швидка), яка полягає у вивільненні везикул з нагромадженим інсуліном, фактично відсутня; друга фаза секреції (повільна) виникає у відповідь на стабільну гіперглікемію постійно, у тонічному режимі і, незважаючи на надлишкову секрецію інсуліну, рівень глікемії на фоні інсулінорезистентності не нормалізується.

3. *Відсутність адекватної інсулінової відповіді на стимуляцію глюкозою*

4. *Передчасний екзоцитоз*

Передчасне вивільнення переважно «незрілих» везикул β -клітин ПЗ, проінсулін яких недостатньо сформований для ензиматичного розщеплення з утворенням С-пептиду та активного інсуліну (проінсулін не впливає на рівень глікемії, однак має атерогенний вплив), можливе за рахунок підвищеної апоптотичної активності ацинарних клітин при ХП.

5. *Підвищення ролі інших агоністів секреції інсуліну* (аргінін, секретин, інгібітор шлункового пептиду, нейрогуморальний антагоніст холецистокініну та ін.)

6. *Антициклічна секреція глюкагону*

При порушенні функціонального стану ПЗ секреція глюкагону може відбуватися антициклічно (його рівень підвищується при збільшенні глікемії та навпаки). Крім того, секрецію глюкагону, як це відбувається в нормі, інсулін не пригнічує.

7. *Порушення секреції амліліну*

Амілін — пептидний гормон, що складається з 37 амі-

нокислотних поліпептидів, синтезується, нагромаджується та секретується разом з інсуліном β -клітинами панкреатичних острівців [33]. Звідси його інша назва — острівцевий панкреатичний поліпептид. Існує теорія, що внаслідок первинного ураження β -клітин і порушення перетворення проінсуліну в інсулін відбувається відкладення амліну у вигляді амліоїду в острівцях ПЗ, що призводить до деструкції β -клітин і зниження синтезу та секреції інсуліну [24]. Інтра- й екстрацелюлярне відкладення фібрил амліну призводить до порушення функції β -клітин із подальшою активацією запрограмованої загибелі клітин. Крім того, амлін стимулює ліполіз *in vivo*, відіграє роль у підвищенні рівня вільних жирних кислот (ВЖК) і, можливо, є медіатором індукції інсулінорезистентності [34].

8. Дефіцитний фенотип

Недостатнє харчування в період внутрішньоутробного розвитку або в ранньому постнатальному періоді призводить до уповільненого розвитку ендокринної функції ПЗ і схильності до розвитку метаболічних порушень у дорослому віці.

Виділяють такі причини розвитку набутої інсулінорезистентності: зниження кількості β -клітин, глюкозотоксичність, ліпотоксичність.

Зниження кількості β -клітин (на 40–60 %) за відсутності інших полумок не призводить до розвитку гіперглікемії, але при інсулінорезистентності в умовах підвищених вимог до функції β -клітин відбувається швидке виснаження інсулінової секреції. Тому у відповідь на навантаження глюкозою ПЗ виробляє менше інсуліну, ніж у нормі, розвивається стан інсулінопенії, звідки і менший паракринний вплив цього гормону на стан екзокринної функції ПЗ. З часом до ушкодження інсулярного апарату приєд-

нується порушення діяльності ацинарного апарату. Кількість осіб із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ серед хворих на метаболічний синдром постійно збільшується.

Глюкозотоксичність — стан тривалої гіперглікемії (рівень глюкози в крові 13 ммоль/л і вище), що спричинює структурні порушення β -клітин острівців ПЗ і зниження чутливості периферичних тканин до глюкози. Глюкоза є одним із природних джерел утворення вільних радикалів, вона посилює процеси дестабілізації клітинних мембран і субклітинних структур [19]. Доведено кілька шляхів реалізації феномена глюкозотоксичності [19]:

а) неферментативне глюкозилювання білків та інших сполук, які містять аміногрупи, що спричинює їх необоротну структурно-функціональну модифікацію, в тому числі ферментів, які синтезуються ПЗ — найбільшим білоксинтезуювальним органом в організмі людини;

б) поєднане з неферментативним глюкозилюванням автоокиснення глюкози, а також ліпідів і білків, більш відоме як пероксидне окиснення, яке супроводжується підвищенням активності вільних радикалів, що особливо згубно для судинного ендотелію.

Ще одним механізмом реалізації глюкозотоксичності є посилення поліолового (сорбітолового) шляху обміну глюкози. Нагромадження сорбітолу в клітинах призводить до зміни осмотичного тиску в них і порушення гліко- та фосфоліпідного складу клітинних мембран, що спричинює структурно-функціональні зміни в ендотеліальних клітинах і проявляється розвитком склеротичного ураження судин [19]. Феномен глюкозотоксичності включає:

— зниження чутливості та блокада інсулінових рецепторів;

— пригнічення пострецепторних механізмів (експресія глюкозного транспортера ГЛЮТ у скелетних м'язах, міокарді, жировій тканині). Надходження глюкози у клітини регулюється за допомогою спеціальних мембранних білків ГЛЮТ, які мають низьку спорідненість з глюкозою, але саме вони здійснюють безпосередній процес перенесення глюкози через клітинну мембрану, де під впливом глюкокінази починається процес метаболізму глюкози [3]. Зниження концентрації ГЛЮТ на поверхні β -клітин призводить до зменшення надходження глюкози та зниження глюкозоопосередкованої стимуляції виходу інсуліну;

— пригнічення розпаду жирів, що призводить до прогресування ожиріння. Глюкоза та жири депонуються жировою тканиною, що ще більш підвищує інсулінорезистентність [6].

Ліпотоксичність — інгібуючий вплив підвищеної концентрації ліпідів на функцію β -клітин. Порушення ліпідного метаболізму досить часто асоціюється з так званою ліпідною тріадою: підвищенням рівня ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) або тригліцеридів (ТГ), атерогенних ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) та зниженням ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ). Ця тріада асоціюється як з атеросклерозом, ішемічною хворобою серця, так і з оксидативним стресом [30].

Ліпотоксичність також асоціюється з інсулінорезистентністю, метаболічним синдромом і цукровим діабетом II типу. R. Unger et al. [26; 31] з'ясували, що ліпотоксичність є продуктом надмірного non-beta- (non-мітохондріального) оксидативного метаболізму вільних жирних кислот у скелетних і серцевих м'язах, печінці та панкреатичних острівцях. Надмірна продукція токсичних метаболітів призводить до розвитку інсулінорезис-

тентності, кардіоваскулярних захворювань і ЦД II типу за рахунок клітинної дисфункції, що з часом переходить у запрограмовану клітинну загибель (ліпоапоптоз) [26; 31].

Феномен ліпотоксичності проявляється в таких ситуаціях:

— неестерифіковані жирні кислоти виявляють інгібуючий вплив на окиснення глюкози. Підвищення концентрації ВЖК у плазмі крові перешкоджає зв'язуванню інсуліну з гепатоцитами, пригнічуючи його гальмівний вплив на глікогеногенез і призводячи до розвитку феномена ліпотоксичності. Останній реалізується за рахунок розвитку апоптозу β -клітин ПЗ внаслідок різкого підвищення концентрації ВЖК у паренхімі органа, що порушує регуляцію активності NO-синтази, призводячи до підвищеного утворення NO (оксиду азоту), який стимулює апоптотичну активність β -клітин [2]. Крім того, ВЖК порушують секрецію інсуліну β -клітинами як інгібітори активності піруватдегідрогенази, знижують утворення АТФ, який є одним з найважливіших стимуляторів секреції інсуліну;

— NO-індукований апоптоз відіграє важливу роль в ушкодженні β -клітин ПЗ. Екзогенні та ендогенні NO-радикали та пероксинітрит індують апоптоз β -клітин, що виявилися надзвичайно чутливими до дії даних сполук [22]. Мішенню впливу NO-радикалів у клітинах є гуанілатциклаза, активація якої призводить до синтезу цГМФ [27]. Апоптозіндукуючий вплив пероксинітриту [21] реалізується через інгібуючий вплив на мітохондріальне дихання [22], марганець- і цинковмісну супероксиддисмутазу [11]. Усі вищеперераховані зміни спостерігалися у хворих на ХП, що підтверджує роль ПЗ у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому;

— апоптоз індукується також окисним стресом, що виникає в процесі ішемічного ураження ПЗ, і що, можливо, є однією з причин розвитку ішемічного ХП [8; 9; 18; 27]. Здебільшого ушкоджувальним агентом є радикал OH^{\cdot} , що утворюється за участі Fe^{2+} у реакції Фентона.

Порушення метаболізму глюкози

Встановлено, що адаптивна гіперінсулінемія, яка є наслідком інсулінорезистентності, деякий час може утримувати нормоглікемію. В умовах інсулінорезистентності відбувається зниження утилізації глюкози периферичними тканинами, підвищується продукція глюкози печінкою, що сприяє розвитку гіперглікемії. При адекватній здатності β -клітин реагувати на підвищення глюкози в крові компенсаторною гіперінсулінемією зберігається стан нормоглікемії. Однак постійна стимуляція β -клітин у поєднанні з вірогідними генетичними порушеннями (що впливають на їх функціональні можливості) та вплив високої концентрації ВЖК на β -клітини (феномен ліпотоксичності), сприяють розвитку секреторної дисфункції β -клітин, прогресуючому порушенню секреції інсуліну. З часом розвивається порушення толерантності до глюкози та ЦД II типу.

При розвитку ЦД II типу гіперглікемія сприяє подальшому прогресуванню порушення секреції інсуліну β -клітинами (феномен глюкозотоксичності) та поглиблює периферичну інсулінорезистентність.

Глюкозотоксичність і ліпотоксичність роблять свій вагомий внесок у погіршення глюкозного гомеостазу та порушення функції β -клітин ПЗ [29].

Дисліпопротеїнемія

Дослідження останніх років, що ґрунтуються на сучасних досягненнях теоретичної та клінічної медицини, характе-

ризуються принципово новим підходом до діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями ліпідного метаболізму. Ці захворювання (облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок (64,2 %), холестероз жовчного міхура (24,2 %), хронічна ішемічна хвороба органів травлення (4,5 %), ліпогенний панкреатит (4,4 %), жировий гепатоз (2,7 %)) розглядаються з позиції ліпідного дистрес-синдрому (ЛДС) [14]. Основою всіх перерахованих патологічних станів є дисліпопротеїнемія.

Доведено, що найбільш раннім клінічним проявом ЛДС є холестероз жовчного міхура з порушенням його моторно-евакуаторної функції, що супроводжується порушенням синтезу жовчі в печінці та уповільненням її надходження в кишечник [13; 17].

Деякі автори описують позаміхурову локалізацію холестерозу в міхуровій і вірсунговій протоках, холедосі [25; 28; 32], що, на думку деяких авторів [10], у подальшому призводить до розвитку екзокринної недостатності ПЗ, ХП.

Розвиток холестерозу за окремими ланками етіопатогенезу аналогічний іншому широко розповсюдженому захворюванню — атеросклерозу, в основі якого також лежить порушення ліпідного метаболізму. Часте поєднання холестерозу жовчного міхура з різноманітними проявами атеросклерозу, а також виявлені у 63,7 % хворих на холестероз порушення ліпідного обміну додатково підтверджують їх етіопатогенетичну єдність [13; 25].

Формування холестерозу пов'язано з особливостями здатності жовчного міхура (ЖМ) до всмоктування. В ньому, крім солей та води, абсорбується неабияка кількість вільного холестерину (ХС) жовчі та ВЖК [28; 32]. Цей процес

здійснюється не тільки шляхом пасивної дифузії та енергозалежного ендоцитозу. Як правило, абсорбція холестерину слизовою оболонкою ЖМ залежить від концентрації холестерину в жовчі та від тривалості його контакту зі слизовою оболонкою [28; 32]. Оскільки транспорт води здійснюється через поверхню слизової, то концентрація різноманітних складових жовчі буде вищою в шарі, що прилягає до слизової оболонки, ніж у просвіті ЖМ. Внаслідок цього градієнт концентрації ліпідів жовчі сприяє подальшому нашаруванню та преципітації, що пояснює відкладення більшої частини холестерину на поверхні слизової оболонки [25; 28].

Відомо, що холестерин поглинається клітинами епітелію ЖМ й естерифікується в ендоплазматичному ретикулумі. В подальшому ефіри зв'язуються з аполіпропротеїнами, що синтезуються у стінці ЖМ і транспортують холестерин по лімфатичних судинах у загальний кровотік та печінку [28]. При порушенні транспорту ліпідів із ендотелію в кров (внаслідок інгібування або недостатнього синтезу аполіпропротеїнів) епітеліальні клітини нагромаджують холестерин у вигляді ліпідних крапель, що розташовані переважно в під'ядерній частині цитоплазми [25; 28]. У подальшому ці ліпідні конгломерати входять у міжклітинний простір, фагоцитуються макрофагами, які трансформують їх у «піністі» клітини, подібно процесам, що відбуваються в артеріях при атеросклерозі [10; 32]. Макрофаги збільшуються в розмірах, не можуть подолати ендотелій лімфатичних судин, блокують лімфатичні капіляри, що закінчується їх деструкцією. Цей механізм значною мірою пояснює нагромадження «піністих» клітин й ефірів холестерину в підслизовому шарі за ходом лімфатичних судин [28; 32].

Дисліпопротеїнемія, яка є причиною розвитку холестерозу ЖМ при ЛДС, досить часто супроводжується ураженням печінки та ПЗ у вигляді жирового гепатозу та ліпогенного панкреатиту [14].

Загалом дисліпопротеїнемія при абдомінально-вісцеральному ожирінні характеризується:

- підвищенням рівня ВЖК;
- гіпертригліцеридемією;
- зниженням ХС ЛПВГ;
- підвищенням ХС ЛПНГ;
- збільшенням вмісту ЛПНГ;
- підвищенням рівня аполіпропротеїну В;
- збільшенням співвідношення ХС ЛПНГ / ХС ЛПВГ.

Добре відомий ефект інсуліну на синтез ліпідів у печінці та безпосередньо в судинній стінці. Показано, що надлишок інсуліну не тільки посилює синтез ХС, ЛПНГ, ЛПДНГ, але істотно гальмує процеси ліполізу.

Не менш важливим є ще один фактор — збільшення вмісту ВЖК у крові. Надлишкове надходження ВЖК у печінку призводить до посилення синтезу в ній ТГ і ЛПДНГ, збільшуючи їх вміст у крові.

Дисліпопротеїнемії будь-якого генезу можуть призводити до розвитку ХП. Найчастіше ХП розвивається у пацієнтів з гіперхілокронемією та гіпертригліцеридемією (I, IV та V типи гіперліпопротеїнемії за Фредриксеном). У патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів має значення обструкція судин залози жировими часточками, жирова інфільтрація ацинарних клітин, поява великої кількості цитотоксичних ВЖК, що утворюються внаслідок інтенсивного гідролізу ТГ під впливом надлишкового виділення ліпази.

У розвитку атеросклерозу ключову роль відіграють модифіковані ліпопротеїни низької густини (МЛПНГ), захоплення яких моноцитами та макрофагами через сквенджер-рецептори призводить до

утворення піністих клітин і лежить в основі формування атеросклеротичної бляшки [7; 16], що дає підстави стверджувати єдність патогенетичних метаболічних ланок розвитку ХП й атеросклерозу [8]. За допомогою електронної мікроскопії та визначення фрагментації ДНК (TUNEL-метод) на краях атеросклеротичної бляшки виявляються макрофаги та гладком'язові клітини, що гинуть внаслідок апоптозу [2]. Можливо, що цитотоксичний ефект МЛПНГ опосередкований NO-синтазою [7] або протеїназами, що активуються вивільненням іонів кальцію та підвищеною продукцією деяких прозапальних цитокінів [2].

Тривала та стійка нормалізація рівня плазмових ліпідів (консервативним або хірургічним методом) при ЛДС за рахунок складних метаболічних механізмів призводить до нормалізації функцій ретикулоендотеліальної системи печінки, регресу явищ холестерозу в ЖМ і жовчовивідних шляхах, відновлення внутрішньо- та позапечінкової білідинаміки, експресії рецепторів і модуляції апоптозу в ПЗ, покращання її екскреторної функції на фоні значного поліпшення метаболізму в організмі людини [14]. Тривале лікування дисліпопротеїнемії позитивно впливає на всмоктування в тонкому кишечнику, значно покращує основний показник вісцерального кровообігу — аліментарний кровотік по воротній вені. Таким чином, корекція порушень ліпідного обміну допоможе уникнути рецидивів ХП, прогресування метаболічного синдрому та значно покращити якість життя пацієнтів.

Підвищення активності вільнорадикального окиснення

Як відомо, оксидантна система — шкідлива й токсична для клітин і тканин. Внаслідок ушкодження ліпідів, нуклеїно-

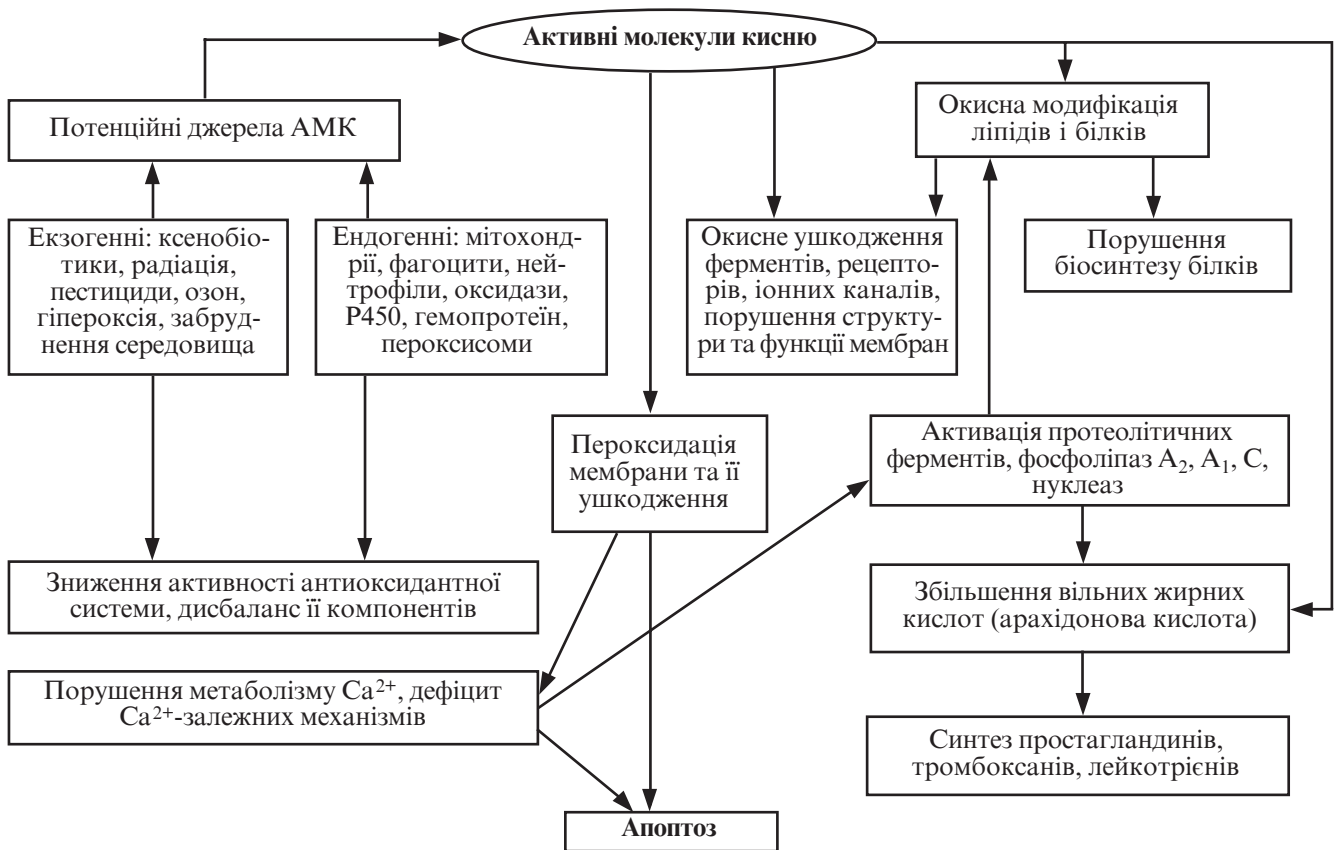


Рис. 2. Механізми АМК-залежного цитотоксичного впливу окисного стресу на процеси апоптозу

вих кислот і білків відбуваються:

а) ліпідна пероксидація мембран (зниження функції мембран і підвищення проникності) й активація реакції вільнорадикального окиснення;

б) ушкодження ДНК з виникненням мутацій та подальшою загибеллю, що реалізується через феномен апоптозу;

в) порушення структури та функції протеїнів, багатих на сульфгідрильні групи (у т. ч. порушення синтезу екстрацелюлярного матриксу клітини) [23].

На думку деяких авторів, редокс-стрес й оксидантна-антиоксидантна системи керують спорідненими механізмами та можливо є патогенетичними ланками багатьох хронічних захворювань, наприклад атеросклерозу, хронічних запальних захворювань (панкреатит [4; 8], ревматоїдний артрит, виразковий коліт, хвороба Крона) та ін. Окисно-відновна клітинна сигнальна си-

стема відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні ушкоджуючого ефекту на β -клітини ПЗ. Крім того, окисний стрес, можливо, відіграє важливу роль у розвитку осередкового амілоїдного передродження клітин острівців, що призводить до порушення інкреторної та екскреторної функції ПЗ. Як вже відзначалося, при гіперглікемії вільні радикали кисню утворюються безпосередньо з глюкози. При зміні конформаційного стану молекули глюкози можливе виділення вільного радикала кисню. В процесі конденсації глікозильованих протеїнів й утворення так званих кінцевих продуктів глікозування відбувається виділення великої кількості вільних радикалів кисню, що запускає каскад реакцій вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів і білків. З усіх негативних ефектів цього процесу слід відмітити його вплив на оксид азоту, що має вазодилатуючі властивості. Пероксидація мембрани та її ушкодження

ренню оксиду азоту в нітропероксид азоту, при цьому він втрачає свої біологічно активні властивості, що зумовлює зменшення перфузії крові у внутрішніх органах, у тому числі в ПЗ.

Інтенсифікація вільнорадикального окиснення при ХП рідко пов'язана з автолізом паренхіми ПЗ. Частіше вона зумовлена гіпоксією органа, стресовими станами [4; 8]. При цьому виникає таке «хибне коло»: гіпоксія призводить до подальшого посилення процесів перекисного окиснення білків і ліпідів, збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїнів, інгібування ферментативної ланки антиоксидантного захисту, що в подальшому зумовлює наростання синдрому ендотоксемії, збільшення гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах, спричинює порушення процесів апоптозу, розвиток системних метаболічних змін (рис. 2). Гідроксильні радикали активують прозапальний

фермент фосфоліпазу А₂ з подальшим вивільненням арахідонової кислоти, метаболізм якої під дією циклооксигенази та ліпооксигенази супроводжується утворенням біологічно активних речовин — медіаторів запалення (лейкотрієнів, простагландинів, тромбоксанів А₂, В₂) [7; 21; 23].

Отже, обумовлені порушенням мікроциркуляції метаболічний ацидоз і тканинна гіпоксія призводять до зниження рівня макроергів, нагромадження Са²⁺ в клітині, активації мембранних фосфоліпаз, гідролізу частини фосфоліпідів з утворенням лізоформ, збільшення проникності мембран мітохондрій та втрати їхньої здатності до окислювального фосфорилування, що підвищує апоптотичну активність клітин. Зниження парціального тиску кисню в тканинах й ацидоз змінюють нормальну проникність клітин для іонів Na, K і води, що значно порушує клітинний метаболізм [21; 23].

Експериментально встановлено [5], що у деякої частини хворих на ХП порушено гранулоутворення в апараті Гольджі, внаслідок чого виникає злиття лізосомальних і секреторних гранул, а при дії пускових факторів активується гідроліз усередині гранул.

В цій частині огляду нами розкрито важливу роль дисфункції ПЗ у розвитку та прогресуванні таких ланок метаболічного синдрому, як інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, дисліпопротеїнемія, підвищення вільнорадикального окиснення.

Аналізуючи вищевказане, можемо зробити висновок, що патогенетичний підхід до терапії метаболічного синдрому має базуватися на розумінні патогенетичного вкладу функціонального стану ПЗ у виявлених метаболічних змінах. До лікування ХП практичному лікарю слід підходити з точки

зору системної терапії, не ігноруючи можливі метаболічні зміни.

Перспективність подальшого розкриття цієї проблеми полягає в можливості розробки клініко-інструментальних, морфологічних і лабораторних критеріїв діагностики метаболічного синдрому при захворюваннях ПЗ, що дозволило б проводити контроль за ефективністю лікування, яке має складатися з двох етапів: корекції метаболічного синдрому та лікування ураженого органа-мішені, а саме ПЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И.* Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Рус. мед. журнал. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 67-71.
2. *Брэюне Б., Сандай К., Киетен А.* Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 966-975.
3. *Бутрова С. А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журнал. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 56-61.
4. *Губергриц Н. Б., Христин Т. Н.* Клиническая панкреатология. — Донецк: ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.
5. *Дегтярева И. И., Оседло Г. В.* Патогенез хронического панкреатита и патофизиологическая оценка нарушения и компенсации экзокринной функции поджелудочной железы // Заболевания поджелудочной железы: Материалы V Нац. школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины, 14 марта 2003 г., Киев. — 2003. — С. 6-11.
6. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В.* Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — С. 437-441.
7. *Зенков Н. К., Менищикова Е. Б.* Окислительная модификация липопротеидов низкой плотности // Успехи совр. биологии. — 1996. — Т. 116, вып. 6. — С. 748-799.
8. *Кендзерська Т. Б.* Возможности диагностики, прогнозування перебігу, контролю за ефективністю медикаментозної корекції хронічного панкреатиту у осіб похилого віку за станом систем протеолізу, фібринолізу, перекисного окиснення білків та ліпідів // Гастроентерологія: Міжвідом. збірник. — Дніпропетровськ, 2001. — Вип. 32. — С. 312-317.
9. *Кендзерська Т. Б., Христин Т. М.* Апоптоз у патогенезі хронічного панкреатиту у пацієнтів похилого віку з

супутньою ішемічною хворобою серця // Сучас. гастроентерологія. — 2002. — Т. 9, № 3. — С. 88-91.

10. *Клер Х. У.* Хронический панкреатит. Современные аспекты патофизиологии и лечения // Заболевания поджелудочной железы: Материалы V Нац. школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины, 14 марта 2003 г., Киев. — 2003. — С. 64-66.

11. *Лю Б. Н.* Кислородно-перекисная концепция апоптоза и возможные варианты его механизма // Успехи совр. биологии. — 2001. — Т. 121, № 5. — С. 488-501.

12. *Муравьева И. Н., Теплая Е. В., Самойлов А. А.* Современные аспекты действия пероральных сахароснижающих препаратов на поджелудочную железу // Укр. мед. часопис. — 2003. — № 1 (33). — С. 33-37.

13. *Розанов Б. С., Пенин В. А.* Холестероз желчного пузыря. — М.: Медицина, 1973. — 120 с.

14. *Савельев В. С., Яблоков Е. Г., Петухов В. А.* Липидный дистресс-синдром в хирургии // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. — 1999. — Т. 127, № 6. — С. 604-611.

15. *Стаут Р.* Инсулин и атеросклероз // Гормоны и атеросклероз. — 1985. — С. 85-95.

16. *Титов В. Н.* Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Рос. кардиол. журнал. — 1999. — № 5. — С. 48-56.

17. *Хнох Л. И., Ильина Т. П.* Холестероз желчного пузыря // Хирургия. — 1986. — № 7. — С. 26-28.

18. *Хроническая ишемическая болезнь органов брюшной полости в пожилом и старческом возрасте / Л. А. Звенигородская, Н. Г. Самсонова, Е. Н. Гайдей и др.* // Клиническая геронтология (Европейский конгресс по клинической геронтологии, июнь 18-21, 2002, Москва, Россия). — 2002. — Т. 8, № 5. — С. 184.

19. *Швед А. М.* Біохімічні механізми розвитку діабетичних ретинопатій та їх корекція вобензімом і моєксприлом // Мед. хімія. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 83-89.

20. *Метаболический синдром: возможности применения метморфина / А. Т. Шубина, И. Ю. Демидова, Н. А. Чернова, Ю. А. Карпов* // Рус. мед. журнал. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 77-81.

21. *Carmody R. J., Cotter T. G.* Signalling apoptosis a radical approach // Redox Rep. — 2001. — № 6. — P. 77-90.

22. *Dimatteo M. A., Loweth A. C., Thomas S.* Superoxide, nitric oxide, peroxynitrite and cytokine combinations all cause functional impairment and morphological changes in rat islets of Langerhans and insulin secreting cell lines, but dictate cell death by different mechanisms // Apoptosis. — 1997. — N 2. — P. 164-169.

23. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol Rev.* — 2002. — Vol. 82. — P. 47-95.

24. Hayden M. R., Tyagi S. C. "A" is for amylin and amyloid in type 2 diabetes mellitus // *JOP. J. Pancreas.* — 2001. — N 2. — P. 124-139.

25. Jacyna M. R., Bouchier I. A. Cholesterosis: a physical cause of function disorder // *Brit. J. Surg.* — 1987. — Vol. 295. — P. 619-620.

26. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: Impairment in adipocyte beta-cell relationships / Y. Lee, H. Hirose, M. Ohneda et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91. — P. 10878-10882.

27. Loweth A. C., Williams G. T., Scarpello J. H. Evidence for the involvement of GMP and protein kinase G in nitric oxide-induced apoptosis in the pan-

creatic B-cell line, HIT-T15 // *Febs Letts.* — 1997. — N 400. — P. 285-288.

28. Pattinson N. R. Apolipoprotein localisation in the human bile duct and gallbladder // *Pathology.* — 1990. — Vol. 22. — P. 55-60.

29. Poitout V., Robertson R. P. Mini-review. Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes. A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 143. — P. 339-342.

30. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese type II diabetic patients / H. Sakuraba, H. Mizukami, N. Yagihashi et al. // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. 85-96.

31. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes / M. Shimabukuro, Y. T. Zhou, M.

Levi, R. H. Unger // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95. — P. 2498-2502.

32. A noninvasive test of sphincter of Oddi dysfunction in postcholecystectomy patients: the scintigraphic score / S. Sostre, A. N. Kallou, E. J. Spiegler et al. // *J. Nucl. Med.* — 1992. — N 33 (6). — P. 1216-1222.

33. Islet amyloid develops diffusely throughout the pancreas before becoming severe and replacing endocrine cells / F. Wang, R. L. Hull, J. Vidal et al. // *Diabetes.* — 2001. — N 50. — P. 2514-2520.

34. Evidence that amylin stimulates lipolysis in vivo: a possible mediator of induced insulin resistance / J. M. Ye, M. Lim-Fraser, G. J. Cooney et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 280. — P. 562-569.

УДК 616-008:616.37]-092

Т. М. Христич, Т. Б. Кендзерська

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В РОЗВИТКУ І ПРОГРЕСУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Частина I. Інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, дисліпопротеїнемія, активація вільно-радикального окиснення

Поняття метаболічного синдрому включає гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентність, дисліпопротеїнемію з підвищенням холестерину ліпопротеїнів низької густини та низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої густини, артеріальну гіпертензію. Функціональний стан підшлункової залози має значну питому вагу у розвитку зазначених метаболічних змін, і, навпаки, наявні метаболічні зміни сприяють порушенню ендокринної та екзокринної функції залози як локальний прояв системних метаболічних змін.

Ключові слова: метаболічний синдром, підшлункова залоза, інсулінорезистентність, глюкозотоксичність, ліпо-токсичність.

UDC 616-008:616.37]-092

T. M. Khristich, T. B. Kendzerska

THE PATHOGENETIC ROLE OF A PANCREAS IN DEVELOPMENT AND PROGRESSING OF THE METABOLIC SYNDROME

Part I. Insulin resistance, infringement of tolerance to glucose, dyslipidemia, activation of free radicals oxidation

Metabolic syndrome concept includes hyperinsulinemia, infringement of tolerance to glucose, insulin resistance, increase of cholesterol of low density lipoproteins, a low level of cholesterol of high density lipoproteins, an arterial hypertension. We have assumed a possible role of a pancreas in these metabolic changes, and on the contrary a possible role of a cardiovascular metabolic syndrome in development of diseases of a pancreas.

Key words: a metabolic syndrome, a pancreas, insulin resistance, glucosotoxicity, lipotoxicity.

Передплатуйте
і читайте
журнал



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 08204;
- для індивідуальних передплатників — 08205

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

УДК 616-002.5-076.5-036.22

В. В. Николаевский, канд. биол. наук,
Ю. И. Бажора, д-р мед. наук

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТИПИРОВАНИЕ МИКОБАКТЕРИЙ

Одесский государственный медицинский университет

Введение

Актуальность глубокого изучения возбудителей туберкулеза человека — *Mycobacterium tuberculosis* — с целью разработки новых способов борьбы с этим заболеванием в настоящее время не вызывает сомнений. К сожалению, эпидемическая ситуация с туберкулезом в нашей стране, как и в некоторых других странах мира, с каждым годом ухудшается. По ряду оценок, даже при относительно благоприятных условиях в последующие 10–15 лет в мире будет наблюдаться рост заболеваемости туберкулезом, при этом «белая смерть» может унести до 30 млн жизней [1]. Ежегодно в мире регистрируется более 7 млн новых случаев заболевания, из которых свыше 300 тыс. вызваны первично устойчивыми, по меньшей мере, к одному из препаратов микобактериями, что значительно снижает эффективность терапии [2; 3].

В Украине в последние годы отмечен неуклонный рост заболеваемости туберкулезом [4; 5]. В 2002 г. показатели заболеваемости (количество новых случаев) и распространенности (общее количество больных туберкулезом) составили соответственно 75,6 и 287,4 на 100 тыс. населения, что на 10,2 и 15,0 % выше про-

шлогодных показателей [4]. Во многих областях нашей страны (Херсонской, Николаевской и др.) заболеваемость и распространенность туберкулеза превышают среднеукраинские показатели в 1,1–1,5 раза и более.

Не останавливаясь в данном обзоре на причинах такого положения, которые достаточно хорошо изучены и описаны во многих публикациях [3; 5–8 и др.], следует отметить, что несовершенство методов диагностики туберкулеза и микобактериозов вообще и лабораторной диагностики в частности играет в создавшемся положении далеко не последнюю роль.

В настоящее время основная роль в лабораторной диагностике туберкулеза практически во всех странах мира принадлежит микроскопическим и бактериологическим методам. Однако в последнее время все большее значение приобретают молекулярно-биологические методы диагностики, основанные на выявлении и изучении специфических участков ДНК микобактерий, отвечающих за те или иные свойства микроорганизма. Сейчас они занимают все более важное, нередко основное место в общей стратегии лабораторных исследований при туберкулезе [9].

Нами уже были освещены вопросы применения молекулярно-генетических методов для диагностики лекарственной устойчивости микобактерий [10]. В данной работе авторы попытались осветить важнейшие и наиболее перспективные, на наш взгляд, направления применения молекулярно-генетических методов с целью идентификации и типирования микобактерий.

Генотипирование: задачи и методы

Генотипирование микобактерий имеет огромные перспективы в диагностике, лечении и эпидемиологии туберкулеза. Методы генотипирования позволяют выявить различия и сходства между штаммами *M. tuberculosis* и других видов микобактерий на уровне генома, сгруппировать и классифицировать исследуемые образцы по ряду критериев. В последующем проводится поиск корреляций между характером генотипа и особенностями течения заболевания, чувствительностью к препаратам, а также путями распространения тех или иных штаммов микобактерий, выявление эпидемических цепей, мониторинг динамики распространения заболевания [11].

Как правило, современные молекулярные методы типирования

рования организмов, в том числе бактерий, основаны на анализе количества и расположения в геноме так называемых высококонсервативных повторяющихся последовательностей различных типов с помощью ряда гибридизационных и (или) ПЦР-методов. Эти последовательности являются некодирующими и расположены в спейсерных участках между генами. В качестве примеров такого рода участков генома можно назвать микро- и минисателлитные повторы, повторяющиеся единицы которых состоят из 3–4 либо 5–20 и более пар нуклеотидов соответственно. Все методы молекулярного генотипи-

рования микобактерий можно разделить на две основные группы: основанные на «классических» молекулярно-генетических технологиях блоттинга и гибридизации, а также на использовании ПЦР.

Гибридизационные технологии без использования ПЦР

Наиболее разработанным и широко распространенным представителем данной группы методов является метод полиморфизма длины рестриционных фрагментов (ПДРФ) [12–14] (рис. 1). При этом ДНК микобактерий подвергается рестрикции с использованием определенных рестрицион-

ных эндонуклеаз, полученные фрагменты денатурируются (для разделения цепей ДНК), методом блоттинга по Саузерну переносятся на нитроцеллюлозную либо нейлоновую мембрану и гибридизуются с ДНК-зондом, содержащим одну из повторяющихся высокополиморфных последовательностей. Зонд в своем составе имеет метку (в настоящее время, как правило, используются нерадиоактивные системы мечения на основе биотина или дигоксигенина), что позволяет в дальнейшем визуализировать результаты гибридизации путем автордиографии на рентгеновской пленке. Результатом реакции является

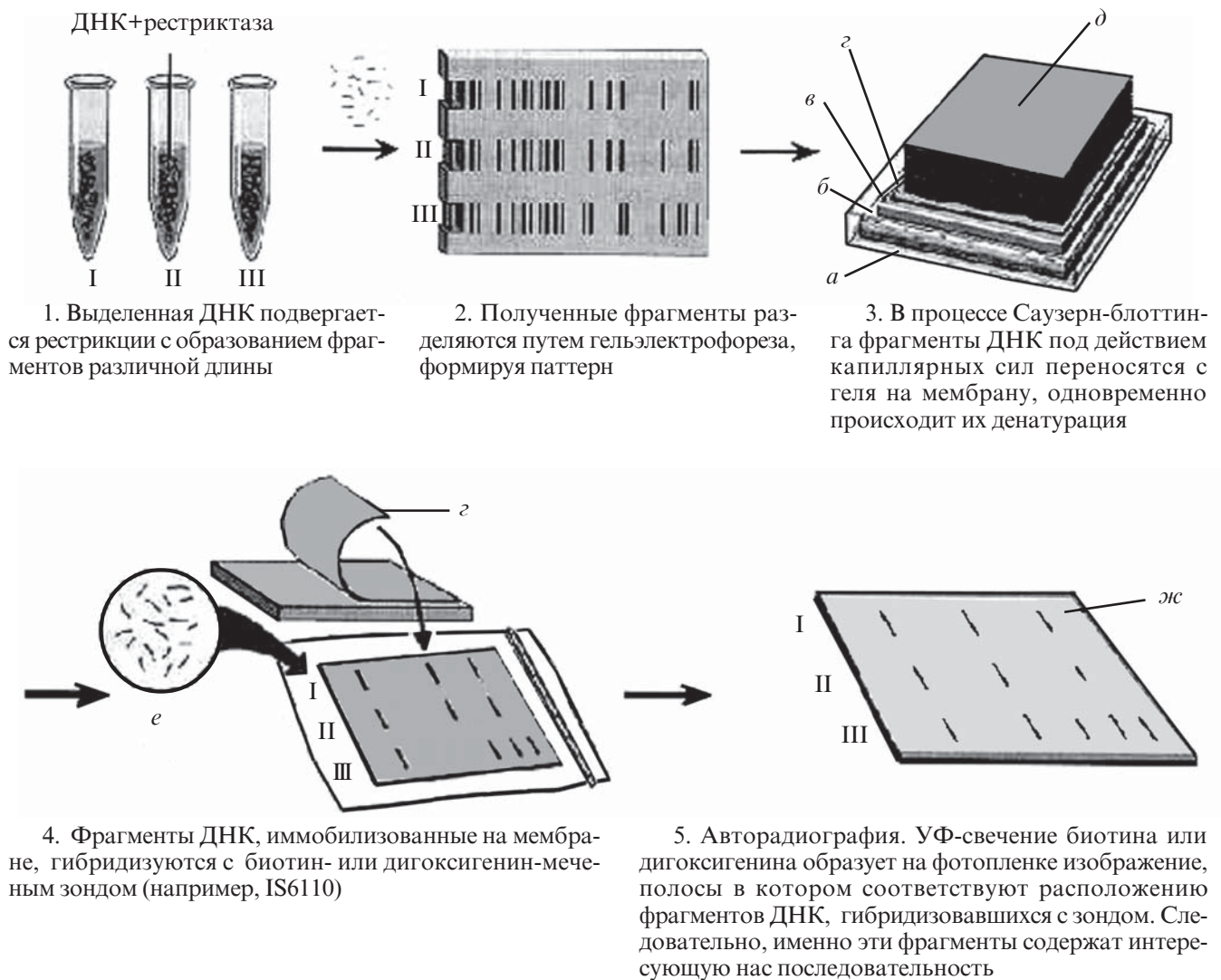


Рис. 1. Основные этапы генотипирования микроорганизмов методом полиморфизма длины рестриционных фрагментов (1–4): а — щелочной раствор; б — пористый материал; в — агарозный гель; г — мембрана; д — слой фильтровальной бумаги; е — ДНК-зонд, меченный биотином; ж — фотопленка

паттерн, или последовательность полос, отвечающих фрагментам ДНК различной молекулярной массы.

«Золотым» международным стандартом ПДРФ является использование в качестве зонда инсерционной (вставочной) последовательности IS6110, характерной именно для *M. tuberculosis* и встречающейся в геноме в количестве от нескольких до 25 повторов. Использование стандартизированных методик рестрикции и гибридизации позволяет получить на рентгеновской пленке уникальные для штамма или группы штаммов гибридизационные картины, различающиеся по количеству и молекулярной массе фрагментов [15], что определяет принадлежность ПДРФ к группе методов геномного фингерпринтинга. Анализ и сравнение полученных профилей осуществляются в настоящее время с помощью специализированных компьютерных программ “Gel-Compare”, “BioNumerics” (Applied Maths, Belgium) или других, позволяющих определить молекулярный вес фрагментов, сходства и различия профилей и выполнить их кластеризацию с последующим построением дендрограмм с вычислением генетических дистанций.

С помощью ПДРФ с использованием зонда IS6110 получены важнейшие данные о путях распространения полирезистентных микобактерий в США [16], Нидерландах и многих других странах мира, а также выявлены уровни активной трансмиссии туберкулеза в Великобритании [17] и ряде других стран. В последнее время активно ведутся исследования по молекулярной эпидемиологии с применением ПДРФ и других методов генотипирования в нескольких регионах России [14; 18; 19]. Штаммы, циркулирующие на территории Украины, в настоящее время практически неис-

следованы с позиций молекулярной эпидемиологии.

Несмотря на большие возможности ПДРФ, в ряде работ отмечают и существенные недостатки этого метода. Чисто технически он, как и другие методы «классического молекулярного клонирования», не основанные на применении ПЦР, гораздо более требователен к оснащению лаборатории, а также количеству ДНК и качеству ее очистки, более трудоемок и требует значительных затрат времени [20]. Кроме того, информативность метода значительно снижается при исследовании низкокопийных (содержащих от 1 до 4 последовательностей) по IS6110 штаммов, доля которых составляет 10–20 % [17]. Выявляемая при этом степень полиморфизма является недостаточной для анализа.

ПЦР-технологии

При использовании ПЦР для исследования достаточно минимальных количеств ДНК в виде клеточных лизатов микобактерий, что резко сокращает затраты труда, времени и материалов для анализа. Особого внимания среди основанных на ПЦР методов генотипирования по информативности, простоте и высокой степени выявляемого полиморфизма заслуживают методы типирования по числу переменных тандемных повторов (VNTR-локусов), случайно амплифицирующихся последовательностей (RAPD), двойных повторяющихся элементов (DRE-PCR) и спוליготипирования.

Генотипирование на основе DRE-PCR в значительной мере сходно с ПДРФ, при этом в качестве мишеней для гибридизации используются богатые ГЦ основаниями участки генома микобактерий. В ряде работ данный метод предложен в качестве альтернативы ПДРФ [21], однако, по мнению других авторов, он все же об-

ладает меньшей разрешающей способностью [22].

VNTR-генотипирование. В последнее время одним из наиболее широко применяемых подходов к генотипированию организмов (не только бактерий) является использование в качестве маркерных локусов мини- и микросателлитных участков генома организмов. Данные методы являются универсальными — достаточно сказать, что аналогичные методы геномного фингерпринтинга используются для идентификации личности в судебной медицине [23; 24]. Одним из широко используемых методов этой группы является VNTR-типирование (Variable Number Tandem Repeats), то есть выявление полиморфизма по числу тандемных повторов в геноме микроорганизмов.

До недавнего времени для типирования микобактерий применялись системы, основанные на полиморфизме пяти минисателлитных локусов ETR A — ETR F. Для каждого локуса использовалась индивидуальная пара праймеров, при этом молекулярная масса продуктов амплификации свидетельствовала о количестве повторов минисателлитной последовательности. Регистрация результатов проводилась путем электрофореза и последующей фото- либо видеосъемки. В многочисленных исследованиях, посвященных сравнительной информативности вышеперечисленных подходов, отмечается высокая диагностическая ценность, стабильная повторяемость и простота выполнения VNTR-генотипирования, что позволило рекомендовать его в качестве параллельного взаимодополняющего ПДРФ метода выявления полиморфизма микобактерий [12; 20; 25; 26].

В самое последнее время (2001–2003 гг.) предложены усовершенствования VNTR с использованием 24 локусов MIRU (*Mycobacterium inter-*

spersed repetitive units, повторяющихся элементов, «рассеянных» в геноме микобактерий) вместо пяти локусов VNTR [27; 28]. Трудоемкую систему фоторегистрации результатов 24 отдельных электрофорезов предложено заменить автоматизированным учетом размеров амплифицированных фрагментов с применением автоматических секвенаторов генов [29] либо использовать мультиплексную ПЦР. Первые исследования показывают, что MIRU-VNTR по воспроизводимости и степени дифференциации геномов может сравниться с ПДРФ и даже превзойти ее [29; 30].

RAPD-генотипирование. В числе достаточно простых методов генотипирования, не требующих гибридизации, можно назвать также RAPD и RAPET. В качестве праймеров при этом используются олигонуклеотиды, связывающиеся с эмпирически подобранными участками генома (RAPD) либо локусами, содержащими последовательности IS6110 (RAPET). Метод RAPD, позволяющий выявить геномный полиморфизм различных групп микроорганизмов, с успехом использовался рядом исследователей, в том числе и в нашей лаборатории, для изучения внутри- и межвидовых различий микобактерий. Нами была показана удовлетворительная воспроизводимость результатов при дифференциации и идентификации ряда видов атипичных микобактерий [31]. Достаточно высокой надежностью, экспрессностью и простотой исполнения отличается метод RAPET, в котором продукты амплификации для максимального выявления полиморфизма подвергаются дополнительной рестрикции [32].

Широкие возможности, предоставляемые методами ПДРФ, RAPD, RAPET и рядом других в молекулярно-эпидемиологических исследованиях, не-

сколько ограничиваются определенной субъективностью при учете результатов даже при использовании программ сканирования профилей с последующей компьютерной обработкой. В силу этих и иных обстоятельств они не полностью применимы для исследования клинических образцов и культур с целью идентификации видов микобактерий [33]. От многих из этих недостатков свободен метод сполиготипирования, впервые предложенный Kamerbeek et al. [34].

Сполиготипирование (спейсер-олигонуклеотидное типирование) основано на детекции наличия и количества спейсеров в так называемом DR-регионе, или регионе прямых повторов микобактериальной хромосомы (рис. 2). Было обнаружено, что в данном участке генома микобактерий комплекса *M. tuberculosis* имеется последовательность повторяющихся элементов (прямых повторов), разделенных спейсерными участками. Важной особенностью, которая и была использована при разработке метода сполиготипирования, является то, что порядок расположения спейсеров одинаков для всех штаммов, при этом, однако, ряд спейсеров может отсутствовать. Всего у микобактерий было обнаружено 43 типа спейсеров, из которых 37 являются характерными для дикого штамма *M. tuberculosis*, а еще 6 дополнительно характеризуют *M. bovis* BCG. Полиморфизм, регистрируемый при сполиготипировании, отражает наличие или отсутствие определенных типов спейсеров в DR-регионе микобактерий (см. рис. 2, а).

Сполиготипирование осуществляется путем амплификации всего DR-региона микобактериальной хромосомы с последующей гибридизацией продуктов амплификации с олигонуклеотидными пробами 43 спейсеров, иммобилизован-

ными на мембране (см. рис. 2, б). Амплификация DR-региона выполняется с помощью биотин-меченых праймеров, что позволяет получить меченые биотином продукты амплификации и в дальнейшем визуализировать результаты гибридизации. При этом с высокой степенью точности определяется наличие тех или иных спейсеров у исследуемого штамма. Таким образом, метод позволяет эффективно и с высокой достоверностью дифференцировать человеческий и бычий виды туберкулеза, а также выявить сходства и различия исследуемых штаммов с целью проведения эпидемиологических исследований.

Как указывают многие авторы [19; 20; 25; 34], результаты сполиготипирования уточняют и дополняют данные, полученные при помощи других методов, что позволяет рекомендовать его в качестве необходимого при проведении молекулярно-эпидемиологических исследований. С помощью сполиготипирования выявлены особенности эпидемиологии и географические пути распространения штаммов *M. tuberculosis* в США, Великобритании, многих странах Европы, ряде областей России [19; 34]. Интересно отметить, что с помощью сполиготипирования в совокупности с другими методами ДНК-диагностики была доказана принадлежность ДНК, выделенной из средневековых костных останков человека, к виду *M. tuberculosis*, и проведен ее генетический анализ [35]. Немаловажным преимуществом сполиготипирования является адаптация к нему существующих мощных компьютерных программ генетического анализа (вышеупомянутые "GelCompare" и "BioNumerics", Applied Maths, Belgium). В настоящее время разработана универсальная международная методология сполиготипирования и создаются всемирные базы дан-

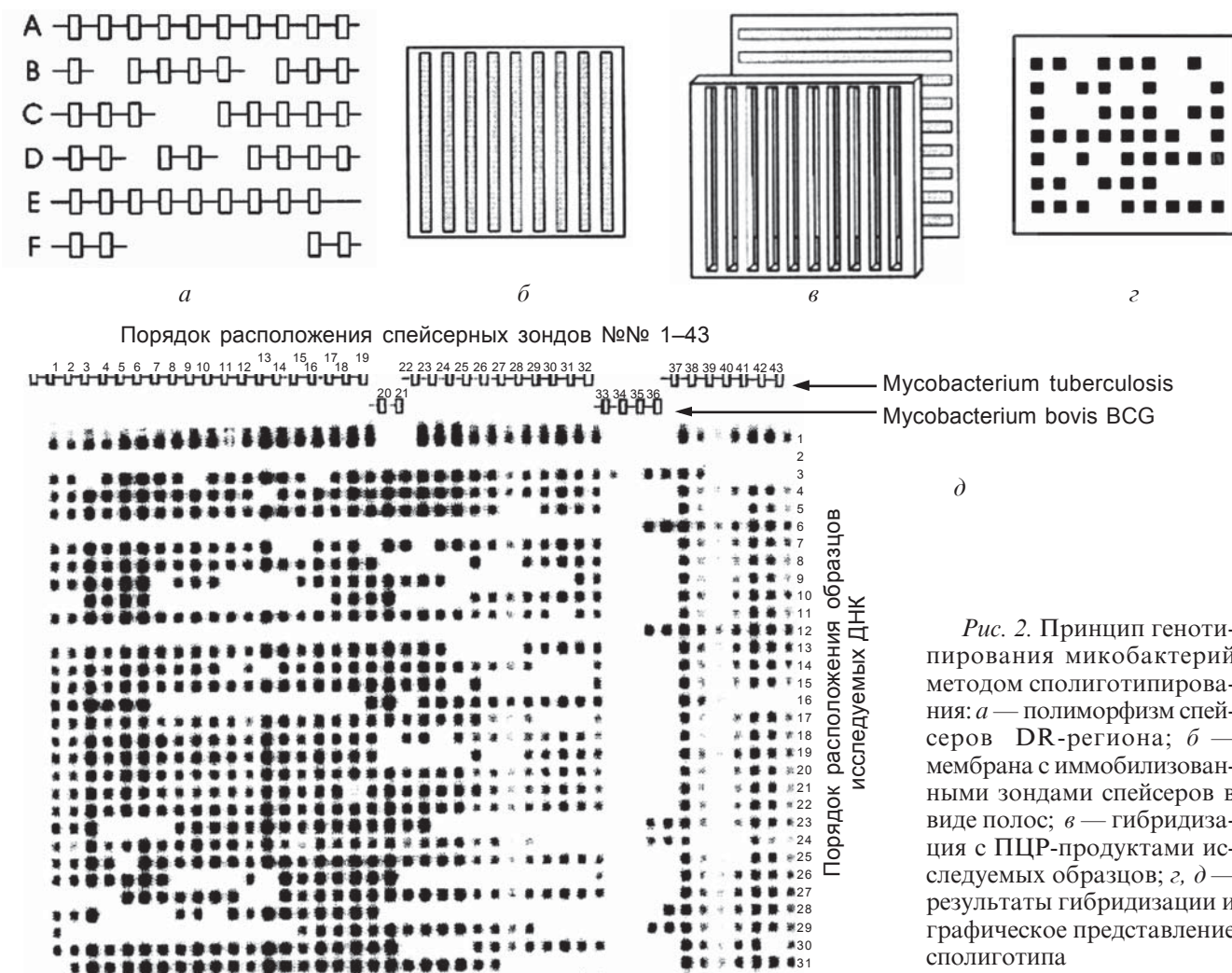


Рис. 2. Принцип генотипирования микобактерий методом споллиготипирования: а — полиморфизм спейсеров DR-региона; б — мембрана с иммобилизованными зондами спейсеров в виде полос; в — гибридизация с ПЦР-продуктами исследуемых образцов; г, д — результаты гибридизации и графическое представление споллиготипа

ных споллиготипов микобактерий [36; 37].

Особенно эффективным является применение споллиготипирования для выявления циркуляции определенных семейств штаммов, например *Beijing*, для которых была показана ассоциированность с высокими уровнями лекарственной устойчивости. В ряде регионов России распространенность штаммов семейства *Beijing* (Самарская, Ленинградская, Архангельская области) составляет более 60 % [19; 34; 37].

Нами проведены исследования распространенности штаммов семейства *Beijing* в Одесской и Николаевской областях Украины в 2003 г. Среди культур, выделенных от больных в Николаевской области, типичный профиль семейства *Beijing* был зарегистрирован у 17,5 %

штаммов. В Одесской области доля штаммов семейства *Beijing* значительно больше и составляет, по нашим данным, 39,6 %, что, тем не менее, значительно ниже показателей, приведенных для России. По нашему мнению, споллиготипирование, благодаря высокой эффективности и относительной простоте выполнения, является одной из важнейших составных частей комплекса молекулярно-эпидемиологических исследований штаммов микобактерий, циркулирующих на территории нашей страны.

Выводы

1. Международным «золотым стандартом» генотипирования микобактерий является в настоящее время метод ПДРФ (Restriction Fragments Length Polymorphism, RFLP) с

зондом IS6110, обладающий наибольшей разрешающей способностью по степени выявляемого полиморфизма. Основными недостатками метода являются большие затраты времени, технологические трудности и невозможность анализа штаммов микобактерий с незначительным (менее 5) повтором элемента IS6110.

2. Основанные на ПЦР-технологиях так называемые «вторичные» (secondary) методы генотипирования лишены основных недостатков ПДРФ, однако их разрешающая способность в настоящее время несколько ниже метода ПДРФ.

3. Наиболее эффективными методами генотипирования на основе ПЦР являются споллиготипирование и VNTR. Метод VNTR на основе генотипирования по 24 локусам по разрешающей способности равен

или даже превосходит ПДРФ, однако в настоящее время его применение ограничено технологическими сложностями.

4. Основными направлениями практического применения методов генотипирования являются внутривидовая дифференциация, кластеризация и определение принадлежности циркулирующих штаммов микобактерий к определенным семействам, например, *Beijing*, *Haarlem* и др., что позволяют прогнозировать развитие эпидемического процесса и изучать многие клинически важные свойства штаммов, в том числе степень устойчивости к антибактериальным препаратам. Важнейшая роль принадлежит методам молекулярной эпидемиологии при исследовании путей заражения, в частности при внутрибольничных инфекциях.

Таким образом, методы молекулярно-генетического типирования обладают очень широкими возможностями и могут (и должны) быть с успехом применены не только в научных исследованиях, но и в практической медицине. К сожалению, в настоящее время молекулярно-эпидемиологическая информация относительно штаммов, циркулирующих на территории Украины, практически отсутствует. Поэтому первоочередной задачей является сбор данных по генотипам штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в различных регионах Украины, создание баз данных и их интеграция в международные банки генотипов микобактерий. Кроме того, важнейшей проблемой является разработка и унификация методик клинико-диагностической интерпретации данных генотипирования. По нашему мнению, базовая эпидемиологическая информация относительно штаммов на территории Украины может быть получена с помощью методов сполитипирования (для дифференциации штаммов семей-

ства *Beijing*) и MIRU с использованием, возможно, ограниченного числа наиболее полиморфных локусов (для идентификации других семейств штаммов и дифференциации внутри семейства *Beijing*).

Использование данных молекулярной эпидемиологии с целью мониторинга эпидемического процесса будет иметь немаловажное значение для борьбы с туберкулезом, особенно в странах с высокими уровнями заболеваемости и лекарственной устойчивости микобактерий, к которым, к сожалению, относится и Украина.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Small P. M.* Tuberculosis in the 21st century: DOTS and SPOTS // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* — 1999. — Vol. 3, N 11. — P. 949-955.
2. *Espinal M. A.* The global situation of MDR-TB // *Tuberculosis.* — 2003. — Vol. 83. — P. 44-51.
3. *Епідеміологія, діагностика та лікування хіморезистентного туберкульозу органів дихання* / Ю. І. Фещенко, В. М. Петренко, С. О. Черненко та ін. // *Укр. пульмонол. журнал.* — 2002. — № 4. — С. 5-12.
4. *European Database Health for All, European World Health Organization Bureau, Copenhagen, Denmark, 2003* (www.euro.who.int/hfadbd).
5. *Фещенко Ю. И.* Ситуация с туберкулезом в Украине // *Доктор.* — 2002. — № 4. — С. 11-14.
6. *Фещенко Ю. И. Мельник В. М., Кобилянська А. В.* Основні тенденції динаміки статистичних показників з туберкульозу в Україні за останні 10 років // *Укр. пульмонол. журнал.* — 2000. — № 4. — С. 5-9.
7. *Perelman M. I.* Tuberculosis in Russia // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* — 2000. — Vol. 4, N 12. — P. 1097-1103.
8. *Frieden T. R., Lerner B. H., Rutherford B. R.* Lessons from the 1800s: tuberculosis control in the new millennium // *The Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 1088-1092.
9. *Modern laboratory diagnosis of tuberculosis* / F. A. Drobniowski, M. Caws, A. Gibson, D. Young // *Lancet Inf. Dis.* — 2003. — Vol. 3. — P. 141-147.
10. *Николаевский В. В., Бажора Ю. И.* Выявление лекарственной ус-

тойчивости микобактерий молекулярно-генетическими методами // *Буковин. мед. вісник.* — 2003. — № 3. — С. 137-144.

11. *Role of Genomic Typing in Taxonomy, Evolutionary Genetics and Microbial Epidemiology* / A. van Belkum, M. Struelens, A. de Visser et al. // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2001. — Vol. 14, N 3. — P. 547-560.

12. *Genetic Diversity of Mycobacterium africanum Clinical Isolates Based on IS6110-Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis, Spoligotyping and Variable Number of Tandem DNA Repeats* / C. Viana-Niero, C. Gutierrez, C. Sola et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2001. — Vol. 39, N 1. — P. 57-65.

13. *Evolution of the IS6110-Based RFLP Pattern during the Transmission of Mtb* / R. M. Warren, G. D. van der Spuy, M. Richardson et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2002. — Vol. 40, N 4. — P. 1277-1282.

14. *Использование молекулярно-биологических методов для индивидуальной характеристики штаммов Mycobacterium tuberculosis* / И. Г. Шемякин, В. Н. Степашина, О. Ю. Манзюк и др. // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиологии.* — 2000. — № 2. — С. 6-11.

15. *Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology* / J. D. van Embden, M. D. Cave, J. T. Crawford et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 1993. — Vol. 31. — P. 406-409.

16. *A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes* / T. R. Frieden, L. F. Sherman, K. L. Maw et al. // *JAMA.* — 1996. — Vol. 276. — P. 1229-1235.

17. *Molecular epidemiology of tuberculosis in London 1995-1997 showing low rate of active transmission* / H. Maguire, J. W. Dale, T. D. McHugh et al. // *Thorax.* — 2002. — Vol. 57. — P. 617-622.

18. *Phylogenetic reconstruction within Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype in North Western Russia* / I. Mokrousov, O. Narvskaya, T. Otten et al. // *Research in Microbiol.* — 2002. — Vol. 153. — P. 629-637.

19. *Nosocomial outbreak of MDR-TB caused by a strain of Mycobacterium tuberculosis W-Beijing family in St.-Petersburg, Russia* / O. Narvskaya, T. Otten, E. Limeschenko et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.* — 2002. — Vol. 21. — P. 596-602.

20. *Genetic Diversity of Mtb in Sicily Based on Spoligotyping and VNTR and Comparison with a Spoligotyping Database for Population-Based Analysis* / C. Sola, S. Ferdinand, C. Mammina et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2001. — Vol. 39, N 4. — P. 1559-1565.
21. *Spoligotyping followed by double-repetitive element PCR is a rapid alternative methodology to IS6110 fingerprinting for epidemiological studies of tuberculosis* / C. Sola, L. Horgen, J. Maisetti et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 1998. — Vol. 36. — P. 1122-1124.
22. *Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of Mycobacterium tuberculosis strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility* / K. Kremer, D. van Soolingen, R. Frothingham et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 1999. — Vol. 37. — P. 2607-2618.
23. *Сиволан Ю. М., Кривда Г. Ф. Молекулярна генетика і судово-медична експертиза* // *Одес. мед. журнал.* — 2002. — № 6. — С. 70-75.
24. *DNA-based identification of a boiled, skeletonized, and varnished human skull, and bone fragments found in a fireplace* / Yu. M. Sivolap, G. F. Krivda, H. Kozuhova et al. // *Amer. J. Forensic Med. Path.* — 2001. — Vol. 22. — P. 412-414.
25. *Molecular typing of Mycobacterium tuberculosis based on variable number of tandem DNA repeats used alone and in association with spoligotyping* / I. Filliol, S. Ferdinand, L. Negroni et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2000. — Vol. 38. — P. 2520-2524.
26. *Rapid Identification of Laboratory Contamination with Mycobacterium tuberculosis Using VNTR Analysis* / D. M. Gascoyne-Binzi, R. E. L. Barlow, R. Frothingham et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2001. — Vol. 39, N 1. — P. 69-74.
27. *Automated High-throughput genotyping for study of global epidemiology of Mycobacterium tuberculosis based on mycobacterial interspersed units* / O. Supply, S. Lesjean, E. Savine et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2001. — Vol. 39. — P. 3563-3570.
28. *Genotyping of the Mycobacterium tuberculosis complex using MIRUs: association with VNTR and spoligotyping for molecular epidemiology and evolutionary genetics* / C. Sola, I. Filliol, E. Legrand et al. // *Infection, Genetics and Evolution.* — 2003. — Vol. 3. — P. 125-133.
29. *Evaluation of the Epidemiologic Utility of Secondary typing methods for differentiation of Mycobacterium tuberculosis isolates* / A. Kwara, R. Schira, L. S. Cowan et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 2683-2685.
30. *Mycobacterial interspersed repetitive unit typing of Mycobacterium tuberculosis compared to IS6110-based RFLP analysis for investigation of apparently clustered cases of tuberculosis* / P. M. Hawkey, E. G. Smith, J. T. Evans et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 3514-3520.
31. *Бажора Ю. И., Николаевский В. В. Идентификация потенциально патогенных микобактерий методом RAPD-анализа* // *Буковин. мед. вісник.* — 2002. — № 1. — С. 157-162.
32. *Yates M. D., Drobniowski F. A., Wilson S. M. Evaluation of Rapid PCR-based epidemiological typing method for routine studies of Mycobacterium tuberculosis* // *J. Clin. Microbiol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 712-714.
33. *Simultaneous detection and strain differentiation of Mycobacterium tuberculosis for diagnosis and epidemiology* / J. Kamerbeek, L. Schouls, A. Kolk et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 1997. — Vol. 35. — P. 907-914.
34. *Rifampin- and Multidrug-resistant tuberculosis in Russian civilians and prison inmates: dominance of the Beijing strain family* / F. A. Drobniowski, Y. M. Balabanova, M. Ruddy, L. Weldon // *Emerg. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 8. — P. 1320-1326.
35. *Genotypic analysis of Mycobacterium tuberculosis from medieval human remains* / G. M. Taylor, M. Goyal, A. J. Legge et al. // *Microbiology.* — 1999. — Vol. 145. — P. 899-904.
36. *Spacer oligonucleotide typing of bacteria of the Mtb complex: recommendations for standardized procedure* / J. W. Dale, D. Brittain, A. A. Cataldi et al. // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* — 2001. — Vol. 5, N 3. — P. 216-219.
37. *Global distribution of Mycobacterium tuberculosis spoligotypes* / I. Filliol, J. R. Driscoll, D. van Soolingen et al. // *Emerg. Inf. Dis.* — 2002. — Vol. 8. — P. 1347-1349.

УДК 616-002.5-076.5-036.22

В. В. Николаевский, Ю. И. Бажора

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТИПИРОВАНИЕ МИКОБАКТЕРИЙ

Представлена информация по использованию молекулярно-генетических методов в типировании возбудителя туберкулеза — *Mycobacterium tuberculosis* при решении задач диагностики, клиники и молекулярной эпидемиологии туберкулеза. Рассмотрены важнейшие группы методов типирования: полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, вариабельных длин тандемных повторов, сполиготипирования и их модификации. Освещены преимущества и недостатки отдельных методов, обращено внимание на особенности их практического использования. Приведена краткая информация о собственных исследованиях в области молекулярной эпидемиологии возбудителя туберкулеза на Юге Украины. Предложены первоочередные меры по развитию молекулярно-эпидемиологических исследований в Украине, созданию национальных баз данных генотипов микобактерий и их интеграции в международные научные программы.

Ключевые слова: туберкулез, эпидемиология, молекулярная диагностика, генотипирование.

UDC 616-002.5-076.5-036.22

V. V. Nikolayevsky, Yu. I. Bazhora

MOLECULAR GENETIC TYPING OF MYCOBACTERIA

This is review of recent publications on the problems of genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* and its application in diagnosis and molecular epidemiology of tuberculosis. Recent methods of *Mycobacteria* typing, including IS6110 RFLP (Restriction Fragments Length Polymorphism), VNTR (Variable Number Tandem Repeats), spoligotyping and their modifications are described. A particular attention is paid to advantages, shortcomings and modes of practical application of the certain methods. Practical usefulness of molecular epidemiology studies is demonstrated. Urgent issues regarding implementation of molecular typing technique in clinical microbiology practice in Ukraine, creation of national databases and their integration in international programmes are proposed.

Key words: tuberculosis, epidemiology, molecular diagnosis, genotyping.

ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ: МОДЕЛЮВАННЯ ТА ВПЛИВ НА СТАН СУДИННОЇ СИСТЕМИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Вступ

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є важливим фактором розвитку атеросклерозу й атеротромбозу, а рівень гомоцистеїну (ГЦ) у плазмі крові прямо корелює з тяжкістю перебігу ішемічної та гіпертонічної хвороб і суттєво погіршує прогноз захворювань [1]. Причиною ГГЦ є спадкові фактори, дефіцит вітамінів, що беруть участь в обміні ГЦ, ниркова недостатність та інші фактори [2]. Головним біохімічним механізмом несприятливої дії ГГЦ є порушення процесів метилування, гомоцистеїнування білків, оксидативний стрес [3]. Клінічно ГГЦ проявляється ендотеліальною дисфункцією, посиленням процесів атеросклеротичного ураження судин та тромбоутворення. Ці та інші дані стимулювали дослідження в напрямку створення засобів зниження рівня ГЦ. Здатність знижувати рівень ГЦ притаманна вітамінам В9, В6 і В12 [4], статевим гормонам, аргініну та іншим речовинам.

Експериментальні моделі ГГЦ використовуються для дослідження патогенетичних механізмів її дії, впливу різноманітних харчових та інших факторів, для розробки методів та засобів лікування ускладнень, спричинених цим синдромом. Відповідні моделі передбачають гостре або хронічне навантаження метіоніном [5] або гомоцистеїном [6]. Метіонін є єдиним джерелом ГЦ в організмі і тому при додатковому його введенні дозалежно підвищується рівень

ГЦ у плазмі крові. Однак метіонінова модель ГГЦ, хоча і використовується найчастіше, є далекою від реальних механізмів розвитку ГГЦ у людей, що переважно спричинюється спадковими дефектами ферментів обміну вітамінів В9, В6 та В12, їх аліментарною недостатністю та іншими факторами.

Метою нашої роботи була апробація відомих моделей ГГЦ та їх удосконалення за рахунок поєднання навантаження метіоніном з аліментарною недостатністю вітамінів, що контролюють обмін ГЦ.

Адекватність досліджуваних варіантів моделей ГГЦ перевірена за їх здатністю спричинювати підвищення рівня ГЦ у плазмі крові, порушувати структуру та функції деяких органів і за можливістю зворотного розвитку ГГЦ при специфічному лікуванні.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на 135 щурах-самцях лінії Вістар, яких утримували під час експерименту на стандартній крохмально-казеїновій дієті. Для приготування корму та очистки казеїну і крохмалю від вітамінів використані рекомендації [7; 8] з деякими змінами, обумовленими особливостями експерименту. Так, до складу дієти тварин деяких груп 3, 5а, 5б, 7, 9, 11 введено 1 % L-метіонін (Rexim, фірма "Degussa"), усіх груп — 1 % фармакопейного антимікробного препарату фталазолу, що сповільнює синтез вітамінів

кишковою мікрофлорою, але не всмоктується, не виявляє системної дії, та, як показали наші дослідження, не впливає на рівень ГЦ у плазмі крові. Склад дієти: крохмаль, відмитий від вітамінів, — 65,4 %, казеїн, відмитий від вітамінів, — 17 %, суміш однакових кількостей соняшникової олії та свинячого смальцю — 10 %, суміш мінеральних солей — 3,5 %, целюлоза — 2 %, L-метіонін — 1 %, фталазол — 1 %, суміш вітамінів — 0,1 %. Тварини контрольних груп L-метіоніну не отримували.

До базової дієти вітаміни включали у фізіологічних кількостях [7]: піридоксину — 1,0; фолату — 0,2; кобаламіну — 0,03; тіаміну — 4,0; рибофлавіну — 5,0; пантотенату — 15,0; нікотинату — 15,0; біотину — 0,1; холіну — 50,0; токоферолу — 150,0; вітаміну К (філохінон) — 2,0; ретинолу — 1,0; кальциферолу — 0,03 мг/кг. Жиророзчинні вітаміни попередньо вносили до складу жирової суміші. Водорозчинні вітаміни змішували з глюкозою з таким розрахунком, щоб в 1 г суміші (0,1 % від маси дієти) містилася їх необхідна доза. Групи тварин з недостатністю вітамінів В6, В9, В12 одержували дієту без зазначених вітамінів. У кінці досліду в тварин брали для дослідження кров, у плазмі визначали рівень загального ГЦ за відомим методом [9].

Результати дослідження та їх обговорення

1. Модель короткочасної (гострої) ГГЦ

Досліджували дві групи тварин масою близько 200 г, яких протягом 10 діб утримували на стандартній повноцінній дієті, включаючи вітаміни В6, В9 і В12. На 11-й день дослідження натще тваринам 2-ї групи за допомогою зонда одноразово в шлунок вводили 1 мл на 100 г маси тіла 5%-го розчину L-метіоніну на дистильованій воді. Тваринам контрольної групи (група 1) вводили таку саму кількість води. Через 2 год у тварин визначали у плазмі крові рівень ГЦ (згідно з попередньо отриманими даними, піковий рівень ГЦ у плазмі крові тварин за цих умов спостерігався через 2 год). Результати дослідження подано в табл. 1.

У плазмі контрольних щурів (1-ша група) середній рівень ГЦ становив 1,98 мкг/мл, або 14,65 мкмоль/л. Виявилося, що одноразове введення тваринам L-метіоніну (група 2а) через 2 год збільшувало рівень ГЦ до 7,98 мкг/мл, тобто в чотири рази ($P < 0,01$). Дані літератури свідчать про те, що навіть короткочасна (гостра) ГГЦ має негативні наслідки, зокрема активуються агрегація тромбоцитів та біосинтез тромбоксанів у тварин [5], виникає дисфункція ендотелію у волонтерів [2].

У частини тварин 2-ї групи (група 2б) ми оцінили вплив навантаження вітамінами В6, В9 і В12 (дозами 5,0; 1,0; 0,15 мг на 1 кг корму відповідно, що в 5 разів перевищує фізіологічну кількість цих вітамінів) на індуковану метіоніном ГГЦ. У цій групі тварин після введення метіоніну середній рівень ГЦ виявився вірогідно меншим, ніж у тварин групи 2а, і становив 3,25 мкг/мл. Отже, вжиті вітаміни здатні частково запобігати розвитку експериментальної ГГЦ. Описана модель ГГЦ, очевидно, відображає стан системи метаболізму ГЦ і тому може бути використана для вивчення впливу різноманітних факторів і речовин на зазначену систему.

2. Моделі довготривалої (хронічної) ГГЦ

2.1. Перша модель. Молоді (маса близько 100 г) та дорослі (маса близько 250 г) щури-самці утримувалися протягом двох тижнів на стандартній повноцінній (в тому числі з вітамінами В6, В9 і В12 дієті, що містила 1 % L-метіоніну (групи 3, 5а, 5б). Контрольні тварини L-метіоніну не отримували (4-та і 6-та групи). Результати визначення рівня ГЦ у плазмі крові щурів в кінці досліду подано в табл. 2.

Як видно з табл. 2, введення молодим тваринам з дієтою L-метіоніну (3-тя група) супроводжується лише невірогідним підвищенням рівня ГЦ. Можливо, це пояснюється підвищеним станом обміну білків, характерним для молодого організму. Навпаки, у дорослих тварин (група 5а) дієта, збагачена L-метіоніном, сприяла вірогідному підвищенню (в 1,6 разу) його рівня у плазмі крові ($P < 0,05$), тобто в умовах надходження з дієтою фізіологічних кількостей вітамінів лише тварини старшого віку реагували на навантаження метіоніном вірогідним, але в цілому незначним збільшенням вмісту ГЦ, а молодші щури виявилися резистентними до введення метіоніну.

На нашу думку, описана модель ГГЦ може бути використана для вивчення профілактичної та лікувальної дії гіпогомостеїнемічних препаратів лише у тварин старшого віку. На цій моделі нами було встановлено, що п'ятиразове збагачення раціону вітамінами В6, В9 і В12 запобігає розвитку ГГЦ (група 5 б).

2.2. Друга модель ГГЦ ґрунтується на використанні двох факторів:

— харчової недостатності одночасно трьох вітамінів — В6, В9 і В12 (виключення з дієти вітамінів, які беруть участь в обміні ГЦ, на нашу думку, має забезпечити більш високу ГГЦ);

— введення тваринам з дієтою L-метіоніну.

Досліди проведені протягом 2 тиж на 4 групах молодих щурів-самців (7, 8, 9, 10-та групи), з яких тварини 7-ї та 8-ї груп одержували дієту, що не містила вітамінів В6, В9 і В12, а тварини 9-ї і 10-ї груп — дієту, що містила фізіологічні дози усіх вітамінів, включаючи В6, В9 і В12. Тварини 7-ї та 9-ї груп харчувалися дієтою, що містила 1 % метіоніну, 8-ма і 10-та групи отримували раціон без метіоніну. У дослідженнях на самцях старшого віку було використано 3 групи. В 11-й групі щури отримували дієту з метіоніном на фоні дефіциту вітамінів В6, В9 і В12. Тварини 12-ї групи отримували дієту без метіоніну та вітамінів В6, В9 і В12. Щури 13-ї групи (контроль) отримували повноцінну дієту без метіоніну. Результати досліду подано в табл. 3.

Як видно з табл. 3, молоді тварини, що отримували протягом двох тижнів позбавлену вітамінів В6, В9 і В12 дієту, відстали в рості від тварин, що одержували дієту з фізіологічним вмістом цих вітамінів.

У попередніх дослідженнях нами показано, що вже через 2 тиж у тварин, які знаходилися на дієті, позбавленій вітамінів В6, В9 і В12, рееструва-

Таблиця 1

Рівень гомоцистеїну в плазмі крові тварин, яким одноразово вводили 5%-й розчин L-метіоніну по 1,0 мл на 100 г маси тіла, $M \pm m$

| Групи тварин | Рівень гомоцистеїну, мкг/мл | Коливання рівня гомоцистеїну | P |
|--|-----------------------------|------------------------------|-------|
| 1. Контроль, n=8 | 1,98±0,29 | 1,13–3,45 | |
| 2а. Метіонін, n=8 | 7,98±1,36 | 3,77–14,7 | <0,01 |
| 2б. Метіонін + вітаміни В6, В9, В12, n=7 | 3,25±0,22 | 2,25–3,82 | <0,05 |

Примітка. Вірогідність відмінностей середніх величин подано між групами 2а та 1 і між групами 2б і 2а.

лися ознаки дефіциту цих вітамінів, а саме зниження активності піридоксинзалежних ферментів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази в гомогенаті печінки з 72,4 до 54,0 та з 34,6 до 22,7 ммоль пірувату/год відповідно, з'являлися ознаки дефіциту фолієвої кислоти (лейкопенія, гіперсегментація ядер лейкоцитів) та вітаміну В12 (підвищення екскреції з сечею метилмалонової кислоти на 45 %).

Комбінація двох факторів — вітамінної недостатності та введення L-метіоніну — призвела у тварин 7-ї групи до значної ГГЦ — 19,3 мкг/мл, що більш ніж у 10 разів перевищила рівень ГЦ у щурів контрольних (9-ї, 10-ї) груп. Характерно, що у тварин 8-ї групи, які отримували дієту, звільнену від вітамінів В6, В9 і В12, але без навантаження L-метіоніном, рівень ГЦ у плазмі крові, хоча і був дещо вищим, але статистично не відрізнявся від нормальних показників.

Було продубльовано попередній експеримент, але на щурах старшого віку з масою близько 200 г. У кінці досліду у тварин 11-ї та 12-ї груп, на відміну від молодих тварин, явних ознак недостатності вітамінів В6, В9 і В12 не було виявлено. У тварин 11-ї групи, яких утримували на дієті, позбавленій вітамінів В6, В9 і В12 з включенням 1 % L-метіоніну, рівень ГЦ був збільшений майже в 10 разів порівняно з контрольними щурами (12-ї та 13-ї груп) і становив 19,6 мкг/мл. Таким чином, відносна вітамінна недостатність як у молодих щурів (до 100 г), так і в тварин старшого віку (масою близько 200 г) значно потенціює ефект L-метіоніну щодо підвищення рівня ГЦ.

Модель описаної довготривалої ГГЦ спричинює патологічні зміни в судинах внутрішніх органів та оці, що доведено при морфологічному дослідженні. Наведемо вибіркового опис виявлених порушень. Так, в оці відмічено зміни в усіх структурах су-

динного тракту — як в хоріоїдеї та райдужній оболонці, так і в циліарному тілі. Головні зміни спостерігалися з боку строми і кровоносних су-

дин, переважно середнього та дрібного калібру. В паренхіматозно-стромальних елементах судинного тракту виявлено дистрофічні та проліферативні

Таблиця 2

Рівень гомоцистеїну в плазмі крові тварин, які отримували протягом двох тижнів дієту з вмістом 1%-го розчину L-метіоніну, $M \pm m$

| Групи тварин | Маса тварин під час досліду, г | | Рівень гомоцистеїну, мкг/мл | P |
|--|--------------------------------|------------|-----------------------------|-------|
| | На початку | Наприкінці | | |
| Молоді тварини | | | | |
| 3. Метіонін в дієті, n=8 | 98 | 146 | 2,23±0,26 | >0,05 |
| 4. Контроль (дієта без метіоніну), n=8 | 96 | 145 | 1,99±0,27 | |
| Тварини старшого віку | | | | |
| 5а. Метіонін в дієті, n=11 | 258 | 278 | 3,59±0,31 | <0,05 |
| 5б. Метіонін + вітаміни В6, В9, В12 в дієті, n=8 | 261 | 285 | 2,60±0,20 | >0,05 |
| 6. Контроль (дієта без метіоніну), n=14 | 252 | 280 | 2,20±0,26 | |

Примітка. Вірогідність відмінностей середніх величин між 3-ю та 4-ю групами та між групами 5а, 5б і 6.

Таблиця 3

Маса тіла та рівень гомоцистеїну у молодих тварин і тварин старшого віку з експериментальною гіпергомоцистеїнемією, спричиненою недостатністю вітамінів В6, В9, В12 та введенням L-метіоніну, $M \pm m$

| Групи тварин | Маса тварин під час досліду, г | | Рівень гомоцистеїну, мкг/мл | P |
|---|--------------------------------|------------|-----------------------------|-------|
| | На початку | Наприкінці | | |
| Молоді тварини | | | | |
| 7. Метіонін на фоні дефіциту вітамінів В6, В9, В12 в дієті, n=8 | 99 | 130 | 19,3±3,20 | <0,05 |
| 8. Контроль (дефіцит вітамінів В6, В9, В12), n=9 | 98 | 130 | 2,23±0,22 | |
| 9. Контроль (метіонін на фоні повноцінної дієти), n=6 | 92 | 147 | 1,71±0,33 | |
| 10. Контроль (повноцінна дієта), n=6 | 93 | 149 | 1,67±0,35 | |
| Тварини старшого віку | | | | |
| 11. Метіонін на фоні дефіциту вітамінів В6, В9, В12 в дієті, n=14 | 195 | 212 | 19,6±2,78 | <0,05 |
| 12. Контроль (дефіцит вітамінів В6, В9, В12), n=10 | 202 | 215 | 1,98±0,25 | |
| 13. Контроль (повноцінна дієта), n=10 | 197 | 212 | 1,69±0,20 | |

Примітка. Вірогідність відмінностей середніх величин між 7-ю та 8, 9, 10-ю групами; а також між 11-ю та 12-ю і 13-ю групами.

зміни. У капілярному руслі сітківки спостерігалась агрегація формених елементів крові. Інколи виявлялися звуження просвіту судин, їх обтурація та інші порушення. Ці зміни в сітківці ока морфологічно тотожні з ретинопатією, що дозволило нам запропонувати експериментальну модель ураження сітківки ока [10]. Виявлені також мікроскопічні зміни в нирках, а саме ознаки ураження судин: потовщення стінок артерій та їх інфільтрація макрофагами з вакуолізованою цитоплазмою, тромби в окремих судинах.

На нашу думку, всі описані вище моделі є достатньо зручними у виконанні з огляду на те, що їх тривалість не перевищує 10–14 днів. Важливою особливістю гострої метіонінової та гіповітамінозно-метіонінової моделей ГГЦ є можливість отримання високого рівня ГЦ, який відповідно більш ніж у 4 та 10 разів перевищує нормальні показники. Запропоновані моделі можуть бути використані як для вивчення дії гіпогомоцистеїнемічних препаратів, так і для пошуку методів та засобів корекції змін, спричинених ГГЦ. Нами показано, що комбінування навантажень L-метіоніном з вітамінною недостатністю (вітамінів В6, В9 і В12) здатне забезпечити розвиток значної ГГЦ з порушенням су-

динного русла органів. У цих умовах ГГЦ моделюється як у молодих щурів, так і у тварин старшого віку. Адекватність моделей підтверджена також зниженням рівня ГЦ при навантаженні тварин вітамінами В6, В9 і В12.

Висновки

1. Створено три моделі експериментальної ГГЦ: дві метіонінові (гостра та хронічна) та одна комбінована (хронічна), спричинена введенням метіоніну на фоні відносної недостатності вітамінів В6, В9 і В12.
2. При комбінованій хронічній ГГЦ виявлено патологічні зміни в судинах ока та нирок.
3. На моделях гострої та хронічної ГГЦ виявлено здатність навантаження вітамінами В6, В9 і В12 суттєво зменшувати або нормалізувати рівень ГЦ у плазмі крові.
4. Описані моделі можуть бути використані для розробки та випробовування методів та засобів профілактики ГГЦ та лікування її наслідків.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Plasma homocysteine levels and Mortality in patients with coronary artery disease* / O. Nygard, J. E. Nordrehaug, H. Refsum et al. // *New Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337, N 4. — P. 230-236.
2. *Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease* / A. De Bree, W. M. M. Vershuzen,

D. Kromhout et al. // *Pharmacological Reviews.* — 2002. — Vol. 54. — P. 599-618.

3. *Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології* / О. О. Пентюк, М. Б. Луцук, І. І. Андрушко, К. П. Постовітенко // *Укр. біохім. журнал.* — 2003. — Т. 75, № 1. — С. 5-17.

4. *Clarke R. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials* // *British Medical Journal.* — 1998. — Vol. 316. — P. 894-898.

5. *Durand P., Lussier-Cacan S., Blache D. Acute methionine load-induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage derived tissue factor activity in rats* // *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal.* — 1997. — Vol. 11, N 13. — P. 1157-1168.

6. *Increasing levels of dietary homocysteine with carotid endarterectomy produced proportionate increases in plasma homocysteine and intimal hyperplasia* / F. Southern, J. Eidt, J. Drouilhet et al. // *Atherosclerosis.* — 2001. — Vol. 158, N 1. — P. 129-138.

7. *Островский Ю. М. Экспериментальная витаминология: Справ. рук.* — Минск: Наука и техника, 1979. — 551 с.

8. *Extremely low activity of methionine synthase in vitamin B₁₂ — deficient rats may be related to effects on coenzyme stabilization rather than to changes in coenzyme induction* / K. Yamada, T. Kawada, M. Wada et al. // *J. Nutrition.* — 2000. — Vol. 130. — P. 1894-1900.

9. *Визначення концентрації гомоцистеїну в біологічних рідинах методом високоефективної рідинної хроматографії* / О. О. Пентюк, О. В. Ільченко, С. В. Шевчук та ін. // *Мед. хімія.* — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 61-67.

10. *Спосіб моделювання ретинопатії* / Й. Р. Салдан, О. О. Пентюк, М. Б. Луцук та ін. — Деклараційний патент на винахід. Україна, 53403А; 7 AGIF9/00, Y09B23/28 від 15.01.2003 р.

УДК 577.16:547.466.001.5

О. О. Пентюк, М. Б. Луцук, К. П. Постовітенко, М. А. Артемчук, О. С. Асачова, Т. В. Призимирська
ГІПЕРГОМОЦИСТЕІНЕМІЯ: МОДЕЛЮВАННЯ ТА ВПЛИВ НА СТАН СУДИННОЇ СИСТЕМИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є незалежним фактором ризику виникнення атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, тромбозу та оклюзії судин. Пошук препаратів гіпогомоцистеїнемічної дії гальмується відсутністю адекватних експериментальних моделей, які б враховували основні патогенетичні механізми виникнення ГГЦ. У роботі наведено три створених авторами моделі ГГЦ — дві метіонінові (гостра та хронічне навантаження метіоніном) та одна комбінована, спричинена введенням метіоніну на фоні відносної недостатності вітамінів В6, В9 і В12. Показано, що вітаміни В6, В9 і В12 дозами, що перевищують фізіологічну потребу в 5 разів, здатні зменшувати або повністю нормалізувати рівень гомоцистеїну у плазмі крові тварин із ГГЦ.

Ключові слова: гіпергомоцистеїнемія, експериментальне моделювання ураження судин.

UDC 577.16:547.466.001.5

О. О. Pentjuk, M. B. Lutsyuk, K. P. Postovitenko, M. A. Artemchuk, O. S. Asachova, T. V. Prysmyrska
HYPERHOMOCYSTEINEMIA: EXPERIMENTAL MODELING AND INFLUENCE ON VASCULAR SYSTEM STATE

Hyperhomocysteinemia (HHC) is an independent risk factor of atherosclerosis origin, ischemic heart disease thrombosis and vascular occlusion. The search of hyperhomocysteinemic action preparations is restrained by the absence of corresponding experimental models, which would take into account the main pathogenetic mechanism of HHC origin. In this article there are given three models of HHC created by authors: two — methionite (acute and chronic loading by methionine) and one — combined, caused by methionine introducing on the background of relative deficiency of vitamins В6, В9, В12. It is shown that, vitamins В6, В9, В12 in doses that exceed physiologic need in five times, are able to decrease or completely normalize the level of homocysteine in blood plasma of animals with HHC.

Key words: hyperhomocysteinemia, experimental modeling vascular damage.

ДИСТАНЦІЙНА ДИНАМІЧНА ТЕРМОМЕТРІЯ В ДІАГНОСТИЦІ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ І МАТКИ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Останніми десятиріччями в усьому світі спостерігається постійне зростання онкогінекологічної захворюваності та смертності [1]. Рак яєчників посідає одне з перших місць у структурі смертності від онкологічних захворювань внаслідок того, що у 70–85 % жінок діагноз злоякісних пухлин яєчників виявляється у III–IV стадіях, що й обумовлює незадовільні результати лікування [2; 3]. Рутинність сучасних масових профілактичних обстежень підтверджує їх неспроможність у діагностиці пухлин яєчників на ранніх стадіях, які виявляються лише у 2–6 жінок на 10 000 обстежень [4]. Ситуація з діагностикою раку тіла матки краща, рання діагностика становить близько 70 %, але ця локалізація посідає перше місце за темпами приросту, що потребує діагностики на більш ранніх стадіях [5].

Застосування сучасних інструментальних методів дослідження — комп'ютерної томографії, ультразвукового сканування (УЗС), магніторезонансної томографії — не дало очікуваних результатів у діагностиці пухлин жіночої статевої сфери на ранніх стадіях. Значні надії поклалися на метод УЗС, але й він не розв'язує повністю проблеми раннього скринінгу [6–8].

Потенційні можливості методу теплотерії ми визначали за допомогою інформаційно-діагностичного комплексу «Термодин» для ранньої діагностики однієї з актуальних патологій — пухлин тіла матки і яєчників. Використання

методу дистанційної радіаційної динамічної теплотерії (ДРДТ) має значні переваги: абсолютна нешкідливість, швидкість обстеження, підвищена точність [9].

Метою дослідження стало вивчення теплових втрат з ділянки малого таза при пухлинних утвореннях матки та її придатків за допомогою проведення динамічних спостережень за інтенсивністю інфрачервоного (ІЧ) випромінювання, що дає можливість визначити функціональний стан системи.

Матеріали та методи дослідження

Наші дослідження проведені на інформаційно-діагностичному комплексі «Термодин» (Рішення Комітету з нової техніки України. № 460/97 від 7.08.1997 р.), створеному співробітниками Чернівецького держуніверситету. За своїм виконанням комплекс можна зарахувати до групи ІЧ-радіометрів з мікропроцесорною обробкою реєстрованих значень теплового потоку у вигляді ІЧ-випромінювання за спеціально розробленою програмою. Початкові зареєстровані значення, а також оброблені математично, можуть бути виведені на екран дисплея у вигляді графіка або таблиці. Блок-схема «Термодину» включає оптичну систему, теплоприймач із системою термостабілізації теплоприймача, електронний підсилювач, пристрій для відображення інформації, блок живлення, виносне опорне джерело випромінювання.

Площа візованої поверхні становить 1 см², діапазон температур — 24–42 °С із точністю вимірювання 0,1 °С [10–12].

Оцінку вимірювань проводили не за істинними значеннями температури, а за ступенем і характером ІЧ-випромінювання відносно вихідного рівня. Під час обробки результатів вимірювання інтенсивності ІЧ-випромінювання від величини ІЧ-випромінювання досліджуваної ділянки віднімали показники ІЧ-випромінювання фону і обчислювали відсоток цих одиниць щодо вихідного рівня. При цьому виходили з такого: якщо від величини теплового потоку, отриманого з ділянок проекції яєчників, відняти величину фоновий теплового потоку, то отримаємо внутрішній потік тепла, який і характеризуватиме процеси теплопродукції, що відбуваються у внутрішніх статевих органах жінки.

Перетворення вимірних значень радіаційної тепловіддачі у відносні одиниці здійснюється за формулою:

$$E = \left(\frac{P_{\text{орг.}} : P_{\text{орг.}}^{\circ}}{P_{\text{фон}} : P_{\text{фон}}^{\circ}} \right) \cdot 100,$$

де E — відносна величина радіаційної тепловіддачі;

$P_{\text{орг.}}$ — густина теплових потоків радіаційної тепловіддачі з ділянки проекції матки/придатків матки;

$P_{\text{орг.}}^{\circ}$ — вихідна густина теплових потоків радіаційної тепловіддачі з ділянки проекції матки/придатків матки;

$R_{\text{фон}}$ — густина теплових потоків радіаційної тепловіддачі з ділянки контрольного фону;

$R^{\circ}_{\text{фон}}$ — вихідна густина теплових потоків радіаційної тепловіддачі з ділянки контрольного фону.

Це дає змогу оцінювати стан перехідних процесів у досліджуваних органах у відповідь на навантаження. Отримані дані обробляли математично, зображали у вигляді графіків. Після аналізу результатів робили висновок про характер морфофункціональних змін матки та її придатків. Ними використано простий і доступний навантажувальний тест ДРДТ — гіперглікемічну пробу, яка полягає у внутрішньовенному введенні 20 мл 40%-го розчину глюкози після контрольного вимірювання теплового потоку з ділянки проекції внутрішніх статевих органів. В основу методу покладено дослідження деяких вчених, які довели, що в організмі людини — носія пухлини — виникає тенденція до гіпоглікемії, що обумовлено поведінкою пухлини як «пастки» для глюкози [13; 14]. Пухлини нагромаджують глюкозу тому, що ракові клітини утилізують її з більшою швидкістю, ніж нормальні. Вважають, що злоякісні клітини в змозі утилізувати додаткову кількість глюкози для гліколітичного розщеплення її у разі створення штучної гіперглікемії, що супроводжується зростанням теплопродукції в пухлині внаслідок переходу клітин пухлини від аеробного до анаеробного шляху гліколізу [15; 16].

Повторне динамічне теплотричне дослідження зони патологічного осередку ми проводили через 30–40 хв після навантаження протягом 20 хв при кімнатній температурі (20–22 °С) у вертикальному положенні жінки з оголеною передньою черевною стінкою. Попередньо протягом 15 хв

жінка адаптувалася до температури навколишнього середовища.

Результати дослідження та їх обговорення

Методом активної термографії обстежено 93 хворих з пухлинами яєчників і матки (основна група) перед оперативним втручанням і 18 гінекологічно здорових жінок, які утворили контрольну групу. З патологією матки обстежено 50 жінок (I група), яєчників — 43 (II група). Характеристика віку жінок із пухлинами матки підтвердила розподіл захворювань матки згідно з їх піком. У віці 25–40 років було 9 хворих, 41–50 років — 12 хворих, 51–60 років — 17 хворих, після 60 років — 12 хворих. За віковим складом хворих II групи розподілили так: 25–40 років — 5 хворих, 41–50 років — 13 хворих, 51–60 років — 19 хворих, після 60 років — 6 хворих. Таким чином, більшість жінок перебувала у віці, на який припадає пік захворюваності на рак яєчників і матки. Віковий склад контрольної та основної групи був однаковим.

У всіх жінок основної групи діагноз пухлини придатків і матки попередньо визначено за допомогою клінічного (бімануального) дослідження, УЗС. У 11 жінок діагноз підтверджено за допомогою КТ, в 9 — гістосальпінгографії. До оперативного втручання рак яєчників діагностовано у 14 хворих, доброякісні пухлини яєчників — у 20. У 9 пацієнток з пухлинами яєчників було запідозрено малігнізацію на підставі виявлення ультразвукових змін на капсулі утворення (нерівність, розмитість, фестончастість контуру). Рак матки виявлено у 18 хворих, фіброміому — у 26, підозра на злоякісний ріст — у 6 випадках.

Під час аналізу графіків звернено увагу на асиметрію, дисфазію, наявність ділянок

стабільної термогенерації, оцінено реакцію на навантаження. За результатами аналізу термограм побудовано кілька типів графіків. У гінекологічно здорових жінок ми спостерігали практично повну симетричність, відсутність виходів на плато та змін після вуглеводного навантаження — так званий функціональний тип (рис. 1).

За наявності доброякісних пухлин спостерігалася незначна термоасиметрія, наявність епізодичних «плато» та незначної реакції на навантаження близько 30 % від вихідного рівня — межовий тип термодинамічної кривої (рис. 2).

При злоякісному рості нами виявлено такі закономірності: більш виражена термоасиметрія, подовження «плато» та більша реакція на гіперглікемічну пробу — понад 30 % від вихідного рівня, що є характерним для злоякісного типу (рис. 3).

У 7 із 9 хворих з підозрою на малігнізацію пухлини яєчника та у 4 із 6 — пухлини матки виявлено закономірності, характерні для злоякісного процесу, що, на нашу думку, є найбільш цінною інформацією, оскільки від первинного діагнозу залежить тактика лікування (хіміотерапія чи оперативне втручання). У 1 жінки, в якій було визначено клінічний діагноз доброякісної кісти, та у 1 жінки з діагнозом фіброміоми матки за допомогою тепловізійного методу до операції було запідозрено малігнізацію утворення, оскільки у них виявлено тип кривої, як при злоякісному рості.

Вірогідність проведеного теплотричного обстеження порівняно з УЗ- і КТ-діагностикою перевіряли субопераційно та при гістологічному дослідженні видалених макропрепаратів. За гістологічною структурою з 20 жінок з попереднім діагнозом доброякісної кісти у 13 виявлено серозні па-

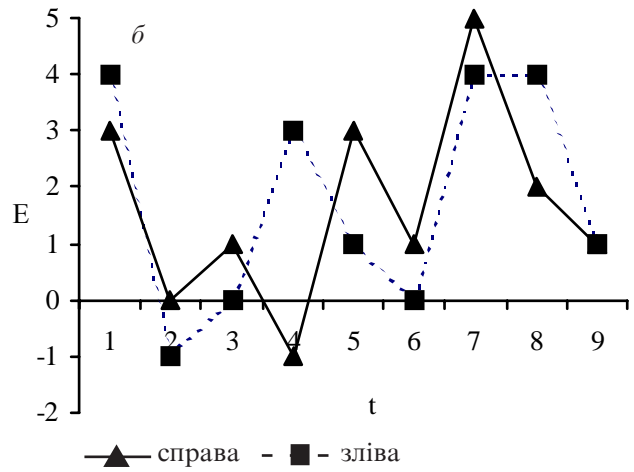
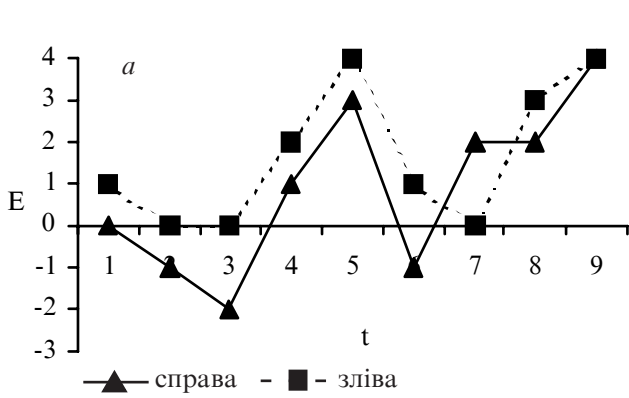


Рис. 1. Типова динаміка змін інтенсивності ІЧ-випромінювання з передньої черевної стінки у здорової жінки в стані спокою (а) і після субстрат-енергетичного навантаження (б)
Примітка: На рис. 1–3: t — час, хв; E — інтенсивність ІЧ-випромінювання.

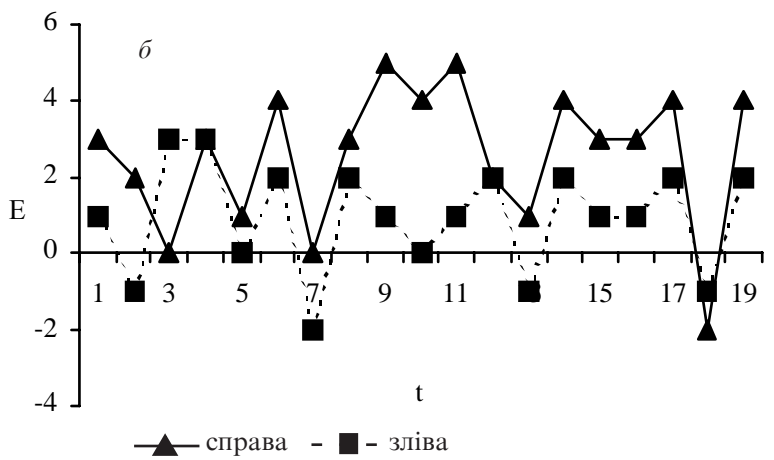
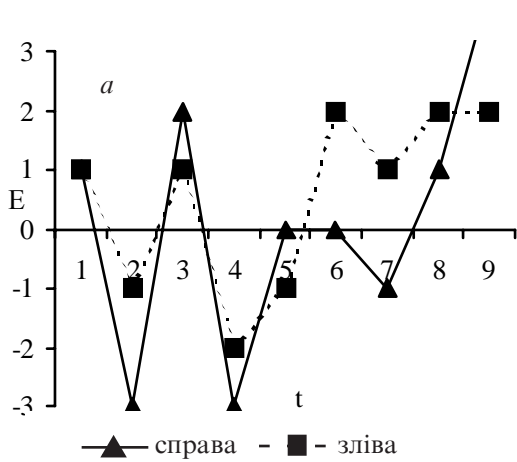


Рис. 2. Динаміка змін інтенсивності ІЧ-випромінювання з передньої черевної стінки у хворої з параоваріальною кістою правого яєчника до (а) та після (б) субстрат-енергетичного навантаження

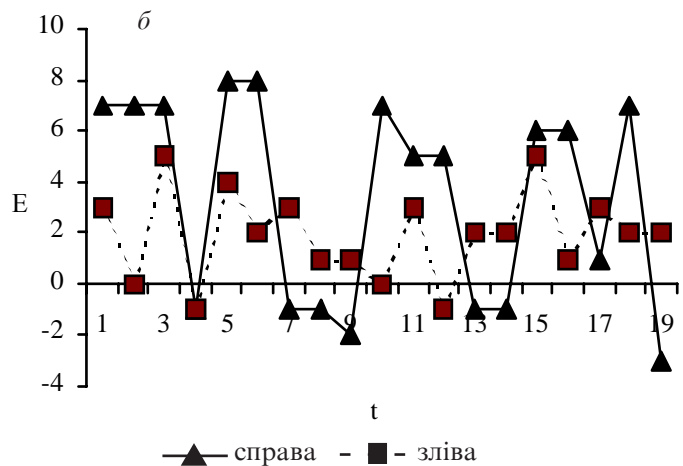
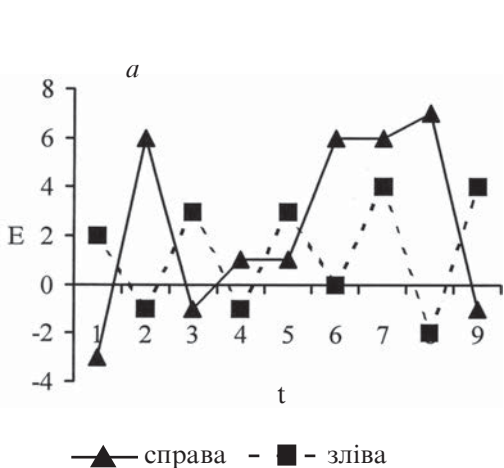


Рис. 3. Динаміка змін інтенсивності ІЧ-випромінювання з проекції органів малого тазу у хворій на рак яєчників, III стадія, до (а) та після (б) субстрат-енергетичного навантаження

пілярні, у 5 — муцинозні цистаденоми, в 1 — зрілу тератому (дермоїдна кіста), ще в 1 жінки — серозну цистаденокарциному, запідозрену під

час термографічного дослідження. У 14 пацієнок із клінічним діагнозом раку яєчника гістологічна структура розподілилась таким чином:

папілярна цистаденокарцинома — у 10, папілярна аденокарцинома — у 3 і малігнізована зріла тератома — в 1 жінки. У 7 із 9 жінок, в яких клі-

нічно запідозрено малігнізацію, під час операції виявлено аденокарциноми яєчників та у 2 — серозні папілярні цистаденоми. Клінічний діагноз фіброміоми матки набув гістологічного підтвердження у 25 випадках, в 1 хворій виявлено рак тіла матки. З 18 пацієнток клінічний діагноз раку тіла матки гістологічно підтверджено у 16, у 2 — діагностовано атипову гіперплазію та аденоміоз. Це дозволило об'єктивно підтвердити діагностичну значущість запропонованого нами методу активної дистанційної теплометрії.

Дисперсійно-дискримінантний аналіз показників теплового обміну у внутрішніх статевих органах жінки дав можливість визначити діагностичні алгоритми ДРДТ.

Висновки

Дистанційна радіаційна динамічна теплометрія із застосуванням гіперглікемічної проби є цінним додатковим методом дослідження. Вона може бути використана для скринінгу пухлин яєчників і матки. Особливого значення метод дистанційної термометрії набуває в диференційній діагностиці доброякісних і злоякісних пухлин жіночих репродуктивних органів на першому етапі діагностики.

Подальші дослідження є перспективними. Нарівні із загальноприйнятими методами обстеження (ультразвук, комп'ютерна термографія), використання дистанційної термометрії дає змогу точніше визначити діагноз малігнізації пухлини. Це відкриває перспективи для глибокого вивчення і впровадження в практику гінекологів методу активної дистанційної радіаційної динамічної теплометрії для ранньої діагностики пухлин жіночої репродуктивної сфери.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Pisaia P. J., Creasman W. T. Clinical Gynecologic Oncology.* — Mosby C. V., St. Louis M. O., 1994. — 589 p.
2. *Barber H. R. K. Ovarian Carcinoma: Etiology, Diagnosis and Treatment.* — N. Y., 1999. — 231 p.
3. *Cancer statistics, 1997 / S. L. Parker, T. Tong, S. Bolden et al. // Cancer J. Clin.* — 1997. — N 1. — P. 5-17.
4. *Вороб'єва Л. И. Организация онкологической помощи в Украине // Рак в Україні: епідеміологічні та організаційні аспекти проблеми: Тези доп. наук.-практ. конференції.* — К., 1997. — С. 27-31.
5. *Максимов С. Я. Минимальный рак эндометрия.* — СПб.: Гиппократ, 1994. — 152 с.
6. *Леваков С. А. Дифференциальная диагностика объемных образований матки и яичников при помощи эхографии и компьютерной томографии с построением гистограмм // Аку-*

шерство и гинекология. — 1997. — № 1. — С. 61-63.

7. *Рогожин В. О. Возможности компьютерной томографии и магниторезонансной томографии при доброякісних кістозних утвореннях придатків // Укр. радіолог. журнал.* — 1997. — № 5. — С. 232-235.

8. *Togachi K. MRT of the Female pelvis.* Tokyo; N.Y.: IGACU; SHOIN, 1993. — 354 p.

9. *Розенфельд Л. Г. Дистанционная инфракрасная термография на современном этапе развития // Врач. дело.* — 1991. — № 1. — С. 28-31.

10. *Способ динамической теплометрии / В. А. Калугин, А. И. Гоженко, В. С. Ветошников и др. // Мед. техника.* — 1989. — № 4. — С. 44-47.

11. *Калугин В. А., Пишак В. П. Дистанційна теплометрія.* — Чернівці: Прут, 1998. — 188 с.

12. *Гоженко А. И., Мищенко В. В., Ветошников В. С. Дистанционная радиационная динамическая теплометрия в диагностике острых воспалительных хирургических заболеваний органов брюшной полости // Достижения биологии та медицини.* — 2003. — № 1. — С. 23-28.

13. *Тагу-Заде С. Б. Взаимосвязи углеводного обмена опухоли и организма: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* — Баку, 1971. — 37 с.

14. *Шаном В. С. Биохимические аспекты опухолевого роста.* — М.: Медицина, 1975. — 165 с.

15. *Компьютерная термодиагностика / А. Ф. Возианов, Л. Г. Розенфельд, Н. Н. Колотилов, С. А. Возианов.* — К.: Київ. правда, 1993. — 143 с.

16. *Жаврид Э. А., Осинский С. П., Фрадкин С. З. Гипертермия и гипергликемия в онкологии.* — К.: Наук. думка, 1987. — 254 с.

УДК 618.11/14-006-073.916

О. П. Пересунько, В. С. Оренчук, Л. І. Бізер

ДИСТАНЦІЙНА ДИНАМІЧНА ТЕПЛОМЕТРІЯ В ДІАГНОСТИЦІ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ І МАТКИ

Метою роботи стало використання дистанційної радіаційної динамічної теплометрії в діагностиці та диференціальній діагностиці пухлин яєчників і матки шляхом визначення теплового потоку з ділянки проекції органів і контрольного фону за допомогою інформаційно-діагностичного комплексу «Термодин». Перед проведенням дослідження тіло пацієнтки оголюють для адаптації до кімнатної температури (20–22 °С) на 20 хв. Реєструють тепловий потік радіаційної тепловіддачі органів на поверхню шкіри і з контрольного фону в ділянці клубової кістки. Внутрішньовенно вводять 20 мл 40%-го розчину глюкози і через 40–45 хв вимірюють теплові потоки з визначених вище ділянок щохвилини протягом 20 хв. За наявності неперіодичних незатухаючих коливань визначають тип ураження яєчників і матки. Це простий додатковий метод дослідження, що допомагає в діагностиці доброякісних і злоякісних пухлин яєчників і матки.

Ключові слова: теплометрія, діагностика, пухлина, матка, яєчники.

UDC 618.11/14-006-073.916

O. P. Peresunko, V. S. Orenchuk, L. I. Bizer

DIAGNOSTICS OF TUMOURS OF OVARIES AND UTERUS USING REMOTE RADIATION THERMOMETRY

The subject of the given research is the use of remote radiation thermometry while diagnosing (including differential diagnostics) tumours of ovaries and uterus. Here is used the method of estimating the heat flow from ovaries/uterus projection area. Before starting the study the patients are requested to get undressed for body to be accommodated to room temperature (20–22 °C) for 20 minutes. Then there is registered the head current of radiation of thermal emission of ovaries/uterus onto the skin surface with setting of the test back ground in the iliac bone area. The patients are injected 20 ml of 40 % glucose intravenously. The thermal currents in above-mentioned areas are taken in 40–45 minutes within 20 minutes. The type of injury is determined by irregular unfading vibrations. It is a simple additional method in differential diagnostics of tumours.

Key words: distant radiation, diagnostics, tumours, ovaries, uterus.

УДК 615:547.419.5:612-092.9

В. И. Кресюн, чл.-корр. АМН Украины, д-р мед. наук,
А. Г. Видавская, канд. мед. наук, Е. Ф. Шемонаева, канд. мед. наук

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ КОНСТАНТЫ ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНАТА ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГУ

Одесский государственный медицинский университет

В настоящее время остается актуальной проблема поиска новых эффективных препаратов, не оказывающих токсического действия [1]. В качестве таких веществ в последние годы рассматриваются и изучаются координационные соединения металлов, созданные на основе естественных метаболитов [2]. Выбор лигандов обусловлен их специфическими свойствами. Подбирая металлы и лиганды, можно синтезировать новые биологически активные вещества (БАВ) с заданными фармакологическими свойствами. При этом происходит не только уменьшение токсичности металла, но и усиление биоэффекта всех составных — и биолигандов, и биометалла [3, 4]. Исходя из вышеизложенного, было изучено новое координационное соединение оксиэтилидендифосфоната германия с никотиновой кислотой (МИГУ-4). Скрининговые исследования показали высокую фармакологическую активность данного соединения и низкую токсичность [3].

Учитывая перспективность МИГУ-4, была поставлена задача дальнейшего его изучения. В настоящее время фармакокинетическое исследова-

ние на доклиническом этапе является обязательным и предшествует изучению фармакодинамики [5]. Проблеме кинетики МИГУ-4 в головном мозгу посвящена эта работа.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на крысах-самцах линии Вистар массой 140–150 г в условиях внутрибрюшинного введения БАВ из расчета 37,5 мг германия на 1 кг массы. В интервалах времени 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8; 24 ч животных декапитировали под небуталовым наркозом и брали пробы плазмы крови и головного мозга. Содержание БАВ определяли по германию экстракционно-фотометрическим методом. Предварительно, по предложенной нами методике, проводили пробоподготовку тканей [6]. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием математического анализа по общепринятым методикам [7]. Анализ экспериментальных данных проводили с использованием полупараметрической зависимости концентрации германия от времени. Кинетика процессов распределения описывалась в рамках камерных моделей [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование кинетики МИГУ-4 показало, что уже через 15 мин после внутрибрюшинного введения германий определялся в плазме крови и в головном мозгу экспериментальных животных, причем его концентрация достоверно отличалась ($P < 0,05$). Через 15 мин в головном мозгу, так же как и в плазме крови определялась максимальная концентрация германия (табл. 1), затем происходило постепенное снижение его содержания. Через 30 мин в головном мозгу отмечалось снижение на 25,2 %, в плазме — на 17,1 %, по сравнению с 15-минутным интервалом исследования. Через 1 ч после введения МИГУ-4 в головном мозгу содержание германия снизилось на 40,3 %, а в плазме — на 25,4 %; через 2 ч его содержание в головном мозгу уменьшилось на 53,9 %, а в плазме — на 33,2 % от максимального уровня. Затем скорость снижения концентрации германия в головном мозгу была медленной, а в плазме — высокой. Через 4 ч исследования в головном мозгу количество германия уменьшилось на 61,7 %, в плазме — на 64,4 %;

Таблица 1

Динамика содержания германия в головном мозгу и в плазме крови крыс после внутрибрюшинного введения МИГУ-4 из расчёта 37,5 мг германия на 1 кг массы, $M \pm m$; $n=9$

| Время, ч | Динамика содержания германия | | | |
|----------|------------------------------|--------|------------------|--------|
| | В плазме | | В головном мозгу | |
| | мкг/мл | % | мкг/мл | % |
| 0,25 | 17,94±1,92 | 100,00 | 14,79±1,21 | 100,00 |
| 0,5 | 14,88±0,72 | 82,9 | 11,06±1,43 | 74,8 |
| 1 | 13,38±0,62 | 74,6 | 8,83±3,17 | 59,7 |
| 2 | 12,02±1,29 | 66,8 | 6,82±1,12 | 46,1 |
| 4 | 6,42±0,74 | 35,6 | 5,66±1,60 | 38,3 |
| 8 | 4,05±0,71 | 22,5 | 4,39±1,18 | 29,7 |
| 24 | 1,91±0,33 | 10,6 | 2,59±0,42 | 17,5 |

через 8 ч соответственно на 70,3 и 77, 5 %; а через 24 ч — на 82,5 и 89,4 %. Через 24 ч исследования в головном мозгу определялось всего 17,5 % германия, а в плазме — 10,6 % от максимального его содержания. Таким образом, германий в составе молекулы МИГУ-4 быстро проникал через гематоэнцефалический барьер и в максимальной концентрации регистрировался в мозгу.

После линеаризации экспериментальных данных в полупологарифмических координатах проводился анализ зависимости концентрации германия от времени его введения. На основании кинетических урав-

нений с помощью камерных моделей определялись фармакокинетические параметры данного соединения [8].

Анализ экспериментальных данных после введения МИГУ-4 показал, что кривая зависимости концентрации германия во времени в плазме крови имеет моноэкспоненциальный характер, а в головном мозгу — биэкспоненциальный (рис. 1). Таким образом, кинетика содержания германия в плазме описывалась в рамках однокамерной модели без всасывания, в головном мозгу — в рамках двухкамерной модели без всасывания. На основании построенных фармакокинетичес-

ких моделей рассчитывались фармакокинетические параметры. Для расчета линейной регрессии использовали модификацию метода наименьших квадратов взвешенных величин.

Полученные расчетные данные фармакокинетических параметров приведены в табл. 2. Из них следует, что кинетика МИГУ-4 в головном мозгу, определенная по германию, имеет свои особенности, которые не выявлялись при анализе абсолютных величин. Величина объема распределения, кажущегося объема распределения, относительной тканевой доступности, а также величина площади под фармакокинетической кривой (AUC) свидетельствуют о высокой тканевой доступности и хорошем проникновении комплекса через гематоэнцефалический барьер. Константа скорости перехода из центральной камеры в периферическую камеру на 42,2 % больше константы обратного перехода. Следовательно, скорость поступления МИГУ-4 в головной мозг выше скорости элиминации. Период полуэлиминации ($T_{1/2}$) составляет (17,33±1,94) ч, а длительность удерживания молекул комплекса клетками го-

Таблица 2

Фармакокинетические параметры МИГУ-4

| Параметры, единицы измерения | Органы и ткани | |
|---|----------------|---------------|
| | Плазма | Головной мозг |
| Максимальная концентрация C_{max} , мкг/г | 17,94±1,92 | 14,79±1,21 |
| Константа скорости элиминации K_{el} , ч ⁻¹ | 0,09±0,00 | 0,11±0,01 |
| Кажущаяся константа элиминации k , ч ⁻¹ | — | 0,04±0,01 |
| Константы скоростей перехода, ч ⁻¹ | | |
| K_{21} | — | 0,69±0,06 |
| K_{12} | — | 1,08±0,15 |
| Период полуэлиминации $T_{1/2}$, ч | 7,36±0,41 | 17,33±1,94 |
| Кажущаяся начальная концентрация C_0 , мкг/мл | 17,14±0,22 | 6,73±0,00 |
| Клиренс CL_t , мл/ч | 0,20±0,00 | 0,21±0,06 |
| Объем распределения V_d , мл | 2,12±0,32 | 5,24±1,33 |
| Общий объем распределения V_1 , мл | — | 1,97±0,06 |
| Стационарный объем распределения V_{ss} , мл | — | 5,05±0,62 |
| Площадь под фармакокинетической кривой AUC, мкг·мл ⁻¹ ·ч | 190,41±25,11 | 241,32±73,21 |
| Среднее время пребывания препарата в организме MRT, ч | 10,61±0,60 | 25,00±2,81 |
| Относительная тканевая доступность, ft | — | 1,27±0,01 |

ловного мозга (MRT) — $(25,00 \pm 2,81)$ ч. Это даёт возможность в клинической практике разработать рациональный режим дозирования.

Способность германия в составе изучаемого комплекса поступать из плазмы крови в головной мозг характеризуется отношением концентрации германия в головном мозгу (тест-ткань) к его содержанию в плазме крови (тест-объект) и закономерностью изменения концентрации во времени. Графический анализ указанных соотношений позволяет отнести головной мозг после введения МИГУ-4 к центральному отсеку кинетической схемы распределения (рис. 2). Этот факт играет важную роль при дальнейшем применении МИГУ-4 в клинической практике, т. к. даёт возможность определять его концентрацию в головном мозгу по содержанию в плазме.

Выводы

1. Германий после внутрибрюшинного введения МИГУ-4 быстро проникал в плазму и головной мозг. Максимальные концентрации определялись через 15 мин эксперимента.

2. Кинетика МИГУ-4 в плазме крови описывалась в рамках однокамерной модели без всасывания, в головном мозгу — в рамках двухкамерной модели без всасывания.

3. МИГУ-4 обладает высокой тканевой доступностью, быстро проникает через гематоэнцефалический барьер, что подтверждается параметрами относительной тканевой доступности и объёмом распределения.

4. Достаточно длительное время МИГУ-4 удерживается тканями головного мозга (MRT — 25 ч), что, вероятно, является благоприятным для развития фармакологического эффекта и разработки рационального режима дозирования.

5. Головной мозг относится к центральному отсеку кинетической схемы распределе-

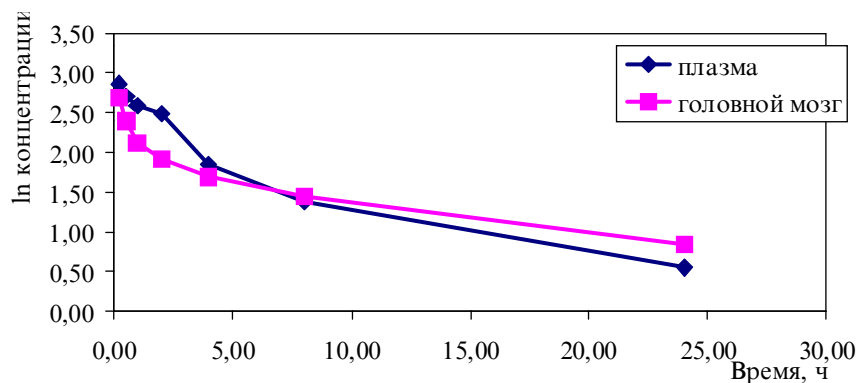


Рис. 1. Динамика изменения содержания германия в головном мозгу и плазме крови крыс в полулогарифмических координатах после однократного внутрибрюшинного введения МИГУ-4 из расчёта 37,5 мг германия на 1 кг массы

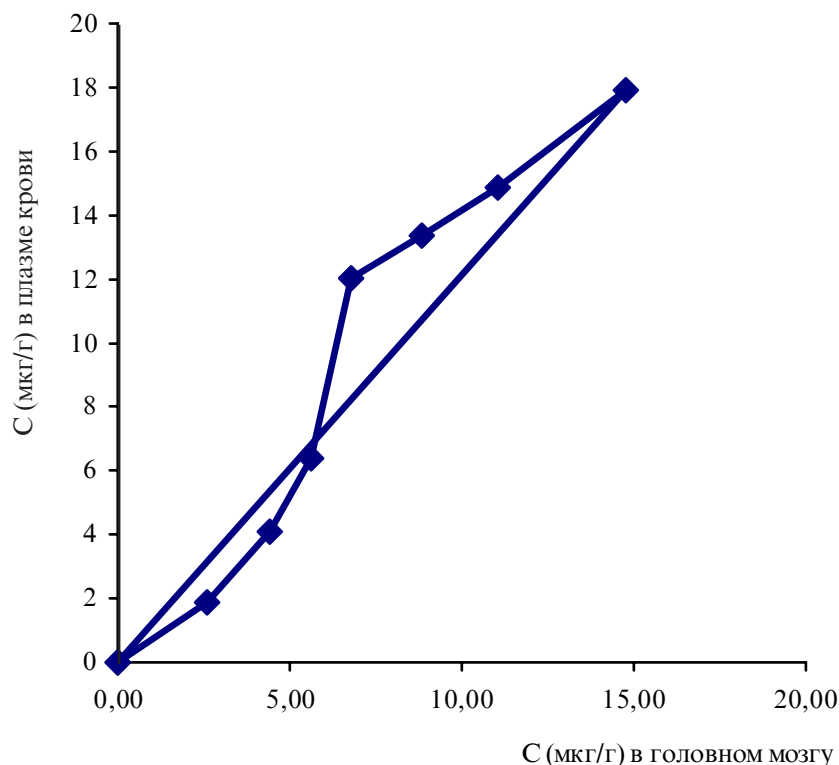


Рис. 2. Соотношение содержания германия головной мозг/плазма крови после внутрибрюшинного введения МИГУ-4 (37,5 мкг/кг)

ния, следовательно концентрацию германия в нём можно определять по уровню его содержания в плазме.

б. Фармакокинетические параметры МИГУ-4 свидетельствуют о перспективности комплекса для его дальнейшего изучения и клинического применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поиск и создание новых БАВ в ряду координационных соединений германия с биолигандами / В. В. Годован, В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Б. А. Волошенков // Праці наук.-практ.

конф. «Досягнення сучасної фармації в медичну практику». — 2001. — С. 302-303.

2. Кресюн В. Й., Антоненко П. Б. Фармакологічний аналіз нової сполуки германію / Праці наук. конф. «Ліки — людині». — Харків, 2000. — С. 4-5.

3. Новые биологически активные вещества на основе германия / В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Б. А. Волошенков, В. В. Годован // Праці наук. конф. «Вчені України — вітчизняній фармації». — Харків, 2000. — С. 44.

4. Юрьева Э. А., Матковская Т. А. О биофосфонатах как о лекарственных соединениях (по материалам межд. конгр. в Нидерландах 2001 г.) // Рос. вест. перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 3. — С. 59.

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

6. Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин

/ А. Г. Видавська, К. Ф. Шемонаєва, І. Й. Сейфулліна, С. В. Щербаков, В. Й. Кресюн // Одес. мед. журнал. — 2000. — № 6 (62). — С. 7-11.

7. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые мо-

дели) / Н. Я. Головенко, О. В. Жук, В. Г. Зиньковский и др. — К.: Авиценна, 2002. — 20 с.

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

УДК 615:547.419.5:612-092.9

В. И. Кресюн, А. Г. Видавская, Е. Ф. Шемонаева
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ КОНСТАНТЫ ОКСИ-
ЭТИЛИДЕНДИФОСФОНАТА ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНО-
ВОЙ КИСЛОТОЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГУ

Проведенные исследования фармакокинетики МИГУ-4 позволили сделать следующие выводы: МИГУ-4 обладает высокой тканевой доступностью, быстро проникает через гематоэнцефалический барьер. Период полуэлиминации составляет 17 ч; MRT — 25 ч. Головной мозг относится к центральному отсеку кинетической схемы распределения. Фармакокинетические параметры МИГУ-4 свидетельствуют о перспективности комплекса для его дальнейшего изучения и клинического применения.

Ключевые слова: фармакокинетика, оксиэтилидендифосфоновая кислота, германий, координационное соединение.

UDC 615:547.419.5:612-092.9

V. I. Kresyun, A. G. Vidavskaya, Ye. F. Shemonayeva
PHARMACOKINETIC CONSTANTS OF GERMA-
NIUM OXYETHYLIDENDIPHOSPHONATE WITH NIACIN
IN THE BRAIN

As a result of conducted researches the authors have found that MIGU-4 has high tissue availability, quickly penetrates through blood-brain barrier. The half-elimination period is 17 hours; MRT — 25 hours. The brain is referred to the central part of the kinetic distribution scheme. Pharmacokinetic indices of MIGU-4 testify to hopeful outlook of the complex concerning its subsequent studying and clinical use.

Key words: pharmacokinetics, OEDF, germanium, coordinative complex.

УДК 615.1.015.154

М. Я. Головенко, *акад. НАН України, д-р біол. наук, проф.*,

І. А. Кравченко, *канд. хім. наук, доц.*,

Н. В. Овчаренко, В. Б. Ларіонов, О. І. Александрова

ПОРІВНЯЛЬНА КІНЕТИКА РОЗПОДІЛУ 3-ОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ РІЗНИХ СПОСОБАХ ВВЕДЕННЯ

*Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України,
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова*

Вступ

Останнім часом велика увага приділяється черезшкірно-му введенню лікарських засобів з метою їх системного впливу [1–4]. Доставка ліків через шкіру здійснюється за допомогою трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) [1; 4]. Трансдермальне введення є зручним способом застосування багатьох лікарських препаратів, його використання допомагає стабілізувати концентрацію активної речовини в організмі на постійному рівні, пролонгувати її дію на організм, уникати деяких побічних ефектів і метаболізму препарату при його першому

проходженні через печінку [2]. Речовини, які застосовують у складі ТТС, мають відповідати деяким вимогам: легко проникати через шкіру та впливати на організм за малих концентрацій [1]. Таким вимогам відповідає феназепам [5; 6]. Головним метаболітом феназепаму, який також має високу фармакологічну активність, є 3-оксифеназепам, що дає підставу запропонувати його як активний компонент ТТС.

Метою дослідження було вивчення розподілу ¹⁴C-3-оксифеназепаму в плазмі крові та головному мозку тварин при внутрішньовенному, пероральному та трансдермальному

введенні, а також визначення фармакокінетичних параметрів і біодоступності його трансдермальної форми.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні використовували ТТС, яка є гідрогелевою матрицею, що складається з полівінілового спирту (ПВС) та 1,2-пропіленгліколю (ПГ) і містить розрахункові кількості ¹⁴C-3-оксифеназепаму. Матриці виготовляли методом «полив — сушіння» при змішуванні розчину 3-оксифеназепаму в ПГ із водним розчином ПВС.

На виголену ділянку спини між лопатками площею 1 см²

Основні фармакокінетичні параметри внутрішньовенного введення ^{14}C -3-оксифеназепаму, 10 мг/кг, 0,28 Кі/моль, $M \pm m$

| Параметри | Плазма крові | Головний мозок |
|---------------------------------|---------------|----------------|
| $AUC_{0-\infty}$, (імп/хв)·год | 99993±21592 | 344169±43486 |
| MRT, год | 13,4±3,16 | 17,8±4,2 |
| k_{el} , год ⁻¹ | 0,0747±0,0176 | 0,0562±0,0131 |
| k_{12} , год ⁻¹ | 0,0583±0,014 | 0,04342±0,015 |
| k_{21} , год ⁻¹ | 0,1568±0,019 | 0,1196±0,021 |
| k_{31} , год ⁻¹ | 0,02962±0,026 | 0,22705±0,054 |
| V_c , мл | 743±85 | 211±24 |
| V_{dss} , мл | 1020±157 | 288±56 |
| Cl, мл/год | 37,1±5,8 | 7,82±1,24 |

Таблиця 2

Основні фармакокінетичні параметри перорального введення ^{14}C -3-оксифеназепаму, 10 мг/кг, 0,53 Кі/моль, $M \pm m$

| Параметри | Плазма крові | Головний мозок |
|---------------------------------|--------------|----------------|
| $AUC_{0-\infty}$, (імп/хв)·год | 139664±33852 | 521096±137158 |
| MRT, год | 19,59±7,06 | 19,61±9,89 |
| MAT, год | 6,19±2,02 | 8,81±3,99 |
| k_{abs} , год ⁻¹ | 0,161±0,053 | 0,113±0,051 |
| C_{max} , (імп/хв)/Гр (мл) | 11893±874 | 47272±7909 |
| T_{max} , год | 6 | 6 |
| f | 0,79±0,25 | 0,82±0,24 |

Таблиця 3

Основні фармакокінетичні параметри трансдермального введення ^{14}C -3-оксифеназепаму, 1 см², 0,28 Кі/моль, $M \pm m$

| Параметри | Плазма крові | Головний мозок |
|---------------------------------|---------------|----------------|
| $AUC_{0-\infty}$, (імп/хв)·год | 44353±22428 | 179798±86091 |
| MRT, год | 46,67±38,36 | 55,02±53,29 |
| MAT, год | 32,28±26,38 | 37,23±34,34 |
| k_{abs} , год ⁻¹ | 0,0301±0,0240 | 0,027±0,025 |
| C_{max} , (імп/хв)/Гр (мл) | 588±54 | 3129±351 |
| T_{max} , год | 1 | 1 |
| f | 0,28±0,16 | 0,26±0,13 |

аплікували ТТС. Тварини перебували в умовах вільного доступу до води та їжі, які виключають грумінг.

Для фармакокінетичних досліджень до складу ТТС вводили ^{14}C -3-гідроксифеназепам, активність якого дорівнювала 0,28 Кі/моль (0,53 Кі/моль при пероральному введенні), радіохроматографічна чистота зразка — (75,2±6,4) %.

Вміст радіоактивних продуктів у плазмі крові та головному мозку тварин визначали через певні проміжки часу після аплікації ТТС або внутрішньовенного (10 мг/кг у твіновій емульсії в хвостову вену) і перорального (інтрагастрально у твіновій емульсії) введення методом рідинної сцинтиляційної фотометрії на приладі TRI-CARB 2700 TR (Canberra Packard, USA).

Протисудомну дію визначали за антагонізмом з коразолом при його внутрішньовенному (у хвостову вену) введенні (1%-й розчин) і подальшою реєстрацією мінімальних ефективних доз (МЕД) коразолу, що спричинюють клоніко-тонічні судоми (ДКТС) і тонічну екстензію (ДТЕ) в експериментальних тварин.

Статистичну обробку даних здійснено за допомогою пакетів програми Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Для оцінки фармакокінетичних параметрів і біодоступності трансдермальної форми 3-оксифеназепаму спочатку було вивчено його фармакокінетику при внутрішньовенному введенні. Необхідним є також дослідження его фармакокінетичного профілю при пероральному введенні, що є альтернативою внутрішньовенному застосуванню.

На підставі показників загальної радіоактивності в плазмі крові та головному мозку мишей після внутрі-

шньовенного введення ^{14}C -3-оксифеназепаму (10 мг/кг, 0,28 Кі/моль) було визначено $AUC_{0-\infty}$, а з допомогою немодельного методу (метод статистичних моментів) — середній час утримання та константи елімінації препарату з організму (табл. 1): $AUC_{0-\infty} = (99\ 993 \pm 21\ 592)$ (імп/хв)·год для плазми крові і $(344\ 169 \pm 43\ 486)$ (імп/хв)·год — для головного мозку, $MRT = (13,4 \pm 3,16)$ і $(17,8 \pm 4,2)$ год; $k_{el} = (0,0747 \pm 0,0176)$ і $(0,0562 \pm 0,0131)$ год⁻¹ відповідно.

Порівнюючи з показниками загальної радіоактивності в плазмі крові та головному мозку тварин при пероральному введенні (10 мг/кг, 0,53 Кі/моль), виявили, що процес всмоктування 3-оксифеназепаму зі шлунково-кишкового тракту (при інтрагастральному введенні) триває деякий час (середній час абсорбції, MAT ~7 год), а максимальної концентрації в організмі препарат набуває через ~6 год після введення (табл. 2). Слід зазначити, що як у крові, так

Висновки

Вивчено фармакокінетику та визначені основні фармакокінетичні показники 3-оксифеназепаму при внутрішньовенному, пероральному і трансдермальному введенні.

Визначено біодоступність 3-оксифеназепаму при його пероральному (~0,8) і трансдермальному введенні (~0,25).

Трансдермальна форма може пролонгувати і стабілізувати фармакологічну дію 3-оксифеназепаму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губина Т. Н., Ковалёв И. П. Трансдермальные терапевтические системы // Технология и стандартизация лекарственных средств. — Х., 1996. — 328 с.
2. Кравченко И. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов. — Одесса: Астропринт, 2001. — 166 с.
3. Berner B., John V. A. Pharmacokinetic characterization of transdermal delivery systems // Clin. Pharmacokinet. — 1994. — Vol. 26, N 2. — P. 121-134.
4. Ranade V. V. Drug delivery systems. 6. Transdermal drug delivery // J. Clin. Pharmacol. — 1991. — Vol. 31, N 5. — P. 401-418.
5. Феназепам / С. А. Андронати, Г. Я. Авруцкий, А. В. Богатский и др. — К.: Наук. думка, 1982. — 248 с.
6. Динамика фармакологического действия трансдермальной лекарственной формы феназепам / И. А. Кравченко, В. Г. Зиньковский, А. И. Александрова, Е. С. Каширкина // Вісн. фармації. — 1999. — № 2 (20). — С. 127-129.

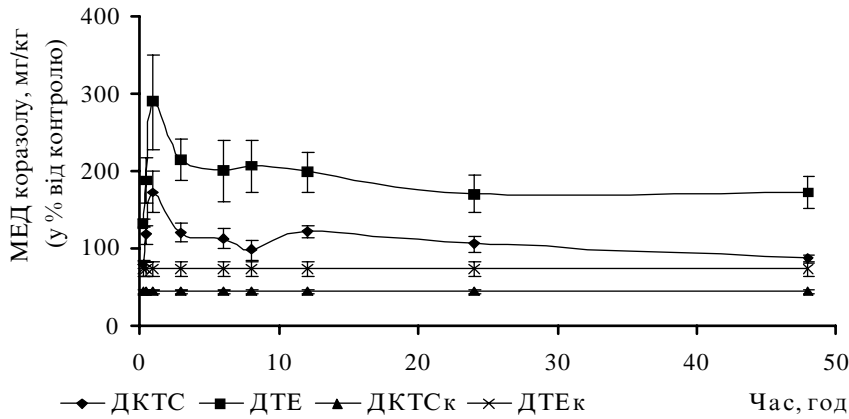


Рисунок. Протисудомна дія ТТС, що містить 3-оксифеназепам, залежно від часу аплікації

і в головному мозку відзначається різка зміна показників загальної радіоактивності в період від 1 до ~10 год з моменту введення, що може призводити не лише до нестабільного фармакологічного ефекту, але й до розвитку побічних ефектів.

При трансдермальному способі введення 3-оксифеназепаму зміни концентрацій у плазмі крові та головному мозку зазнають менших змін, ніж при пероральному, що пов'язано з меншою величиною константи абсорбції (табл. 3) і збільшенням середнього часу абсорбції (МАТ близько 35 год).

Протисудомний ефект 3-оксифеназепаму, визначений за його протисудомною дією (за антагонізмом з коразолом) за-

лишається досить стабільним протягом усього часу аплікації (близько 48 год), що є оптимальним в умовах тривалої фармакотерапії (рисунок).

Внаслідок порівняння площ під кривими вмісту загальної радіоактивності в органах і тканинах тварин (з урахуванням коректування доз) було визначено біодоступність 3-оксифеназепаму при його пероральному і трансдермальному введенні (див. табл. 2 і 3). Імовірно, що високе значення біодоступності 3-оксифеназепаму при пероральному введенні є наслідком швидкого і практично повного його всмоктування зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність 3-оксифеназепаму при трансдермальному введенні становить ~25 %.

УДК 615.1.015.154

М. Я. Головенко, І. А. Кравченко, Н. В. Овчаренко, В. Б. Ларіонов, О. І. Александрова

ПОРІВНЯЛЬНА КІНЕТИКА 3-ОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ РІЗНИХ СПОСОБАХ ВВЕДЕННЯ

Трансдермальне введення є зручним засобом застосування багатьох лікарських препаратів. Метою дослідження було вивчення розподілу та визначення основних фармакокінетичних параметрів 3-оксифеназепаму (активний метаболіт феназепаму) при його внутрішньовенному, пероральному та трансдермальному введеннях.

Біодоступність 3-оксифеназепаму дорівнювала близько 0,8 при пероральному та близько 0,25 — при трансдермальному введенні. Виявлено здатність трансдермальної форми пролонгувати та стабілізувати фармакологічний ефект.

Ключові слова: трансдермальне введення, біодоступність, 3-оксифеназепам.

UDC 615.1.015.154

М. Ya. Golovenko, I. A. Kravchenko, N. V. Ovcharenko, V. B. Larionov, O. I. Aleksandrova

COMPARATIVE 3-OXYPHENAZEPAM KINETICS AFTER VARIOUS METHODS OF ADMINISTRATION

Transdermal method of administration is very useful for many drugs. The aim of this work was the main pharmacokinetic parameters of 3-oxypheazepam (phenazepam's active metabolite) determination after its intravenous, oral and transdermal administrations.

The 3-oxypheazepam's bioavailability was about 0.8 after oral and about 0.25 after transdermal administrations. It was revealed, that the transdermal form use can prolonge and stabilize its the pharmacological action.

Key words: transdermal administration, bioavailability, 3-oxypheazepam.

Б. С. Федоренко¹, д-р мед. наук, С. В. Дружинин¹, канд. биол. наук,
 Г. П. Снигирева², канд. биол. наук, Н. Н. Новицкая², А. Н. Богомазова²,
 канд. биол. наук, В. А. Шевченко³, д-р биол. наук, А. В. Рубанович³, канд. биол. наук,
 В. В. Цетлин¹, д-р техн. наук, В. А. Бондаренко¹

ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ФАКТОРАМИ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

¹Государственный научный центр — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва,

²Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ РФ, Москва,

³Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, Москва

Анализ повреждений хромосом в лимфоцитах крови человека является наиболее объективным и разработанным методом биологической дозиметрии. В частности, в настоящее время он широко используется для ретроспективной оценки доз ионизирующего излучения у населения, проживающего в регионах, пострадавших в результате длительных испытаний ядерного оружия, а также при чрезвычайных ситуациях.

Чтобы получить объективную информацию о полученной дозе, цитогенетическое исследование должно быть проведено в возможно короткие сроки после облучения. По количеству аберраций хромосомного типа — дицентрики и центрические кольца, которые являются маркерами радиационного воздействия, с помощью калибровочной кривой доза-эффект можно оценить дозу облучения, полученную человеком [1]. Частота клеток, несущих дицентрики и центрические кольца, со временем после облучения снижается, т. к. такие клетки постепенно элиминируются из кровеносного русла. В связи с этим оценить дозу по частоте дицентриков спустя годы после радиационного воздействия становится достаточно проблематично. Поэтому в случаях хронического или пролонгированного облучения правильнее говорить не о био-

логической дозиметрии как таковой, а об индикации радиационного воздействия. Для ориентировочной оценки степени радиационного воздействия можно использовать калибровочные кривые доза-эффект для острого однократного облучения. Однако при этом необходимо вводить поправочные коэффициенты, которые учитывают характер и условия радиационного воздействия, а также время, прошедшее после облучения. Так, при оценке доз хронического облучения обычно используют поправочный коэффициент 2–3 [2].

При оценке доз хронического, пролонгированного или фракционированного облучения более информативным является анализ симметричных транслокаций, оцененный с помощью флуоресцентного метода окрашивания хромосом после гибридизации *in situ* с хромосом-специфичными ДНК-пробами (FISH-метод). Уровень транслокаций в отличие от дицентриков и центрических колец остается постоянным практически в течение всей жизни человека.

Несмотря на то, что физическая дозиметрия всегда является неотъемлемой частью космических полетов (КП), биологические методы оценки доз космической радиации не теряют своего значения. В отличие от физической дозиметрии результаты биологичес-

кой дозиметрии отражают общую реакцию организма человека на облучение, поэтому они имеют прогностическое значение. При этом преобладающее значение приобретает не столько величина поглощенной дозы, сколько оценка полученного повреждения.

Целью проведенного исследования явилось изучение влияния факторов космического полета на частоту цитогенетических нарушений в лимфоцитах периферической крови человека.

Задачи исследования предусматривали:

— исследование спонтанного уровня хромосомных нарушений в лимфоцитах крови космонавтов в дополетном периоде;

— анализ частоты хромосомных повреждений и их типов в лимфоцитах крови космонавтов после космических полетов различной продолжительности;

— оценка возможности использования цитогенетического анализа нестабильных аберраций хромосом (дицентриков и центрических колец) для определения индивидуальных поглощенных доз космического излучения;

— изучение частоты стабильных аберраций хромосом (симметричных транслокаций) в лимфоцитах крови космонавтов после космических полетов различной продолжительности;

— исследование влияния длительной антиортостатической гипокинезии (АНОГ), являющейся моделью невесомости в земных условиях, на уровень хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови испытуемых;

— изучение влияния эмоционального стресса на частоту хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови испытуемых, находившихся в условиях длительной изоляции в замкнутом пространстве, моделирующем условия космического полета на Международной космической станции (эксперимент SFINCSS-99).

Культивирование лимфоцитов и анализ хромосомных aberrаций проводили по стандартной методике с некоторыми модификациями. У каждого обследуемого стремились анализировать 1000 метафазных клеток. Учитывали все обнаруженные типы aberrаций хромосом без кариотипирования. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием стандартных статистических программ. Достоверность межгрупповых различий оценивали при помощи точного критерия Фишера и *t*-критерия Стьюдента.

Для анализа стабильных aberrаций использовали коктейль проб: меченные биотином ДНК-пробы для 1, 4 и 12 хромосом в комбинации с меченной дигоксигенином панцентромерной пробой. Оба метода приготовления препаратов для цитогенетического анализа изложены в работе [3]. Всего было проанализировано от 199 до 3256 клеток, окрашенных FISH-методом. Учитывали полные и неполные транслокации.

Известно, что в лимфоцитах практически каждого здорового человека в норме содержится определенное количество aberrаций хромосом. По данным различных авторов, их частота варьирует от

0 до 5 %, составляя в среднем около 1 %. При этом примерно 95 % от общего количества aberrаций составляют одиночные и парные фрагменты. Достаточно низкими значениями характеризуется спонтанный уровень дицентриков и центрических колец у людей, которые не имели контакта с источниками ионизирующего излучения (0,2–2 на 1000 клеток).

В табл. 1 представлены результаты изучения фонового (до первого космического полета) уровня хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови космонавтов. Здесь же приведены средние значения хромосомных aberrаций в группе космонавтов, обследованных перед повторными полетами, а также контрольный уровень aberrаций хромосом (жители Московской области) [4].

Обращает на себя внимание более высокий фоновый уровень aberrаций хромосомного типа у космонавтов, обследованных до первого полета, по сравнению с жителями Московской области. Так, частота дицентриков в 7,5 раза превышает контрольный уровень, а частота парных фрагментов (ацентриков) почти в 2 раза выше аналогичного показателя. Причины повышенного уровня дицентриков парных фрагментов у космонавтов не совсем ясны. Можно предположить, что это связано с более частыми рентгенодиагностическими процедурами в период предполетной подготовки, но этот вопрос требует специального изучения.

Было выявлено, что в среднем частота дицентриков и центрических колец у космонавтов перед повторными полетами составляет $0,17 \pm 0,04$ на 100 клеток, т. е. практически не отличается от уровня этих повреждений, наблюдаемых в группе космонавтов до первого космического полета. Частота других типов хромосомных aberrаций также не

отличается от дополетного уровня. Таким образом, уровень хромосомных aberrаций за период между полетами постепенно возвращается к исходному дополетному значению.

После космических полетов общая частота хромосомных нарушений в лимфоцитах периферической крови космонавтов достоверно возрастает, в основном за счет дицентриков и центрических колец (табл. 2). В частности, частота клеток с дицентриками и центрическими кольцами после КП увеличивается до $0,43 \pm 0,05$, превышая дополетный уровень ($0,15 \pm 0,03$) почти в 3 раза. В то же время уровень парных фрагментов и aberrаций хроматидного типа по сравнению с дополетным практически не изменяется, составляя $0,65 \pm 0,07$ и $0,68 \pm 0,07$ до полетов и $0,75 \pm 0,06$ и $0,76 \pm 0,06$ после полетов на 100 клеток соответственно. В целом прослеживается тенденция к волнообразному изменению указанных параметров, т. е. происходит увеличение частоты aberrаций после первого полета по отношению к фоновому уровню, затем примерно через 2,5 года — ее уменьшение, за которым вновь следует увеличение количества хромосомных aberrаций после каждого очередного полета и т. д. Это связано с тем, что aberrации хромосом, индуцированные ионизирующим излучением в космосе, накапливаются за время полета, а после него клетки, содержащие хромосомные aberrации, естественным образом элиминируются из циркулирующей крови.

Для оценки индивидуальных поглощенных доз у космонавтов по частоте хромосомных нарушений была использована калибровочная кривая доза-эффект для дицентриков [3], построенная на основании данных экспериментального исследования, кото-

Таблица 1

Частота aberrаций хромосом на 100 клеток у космонавтов до первого полета и перед повторными полетами

| Показатели | Контроль | Космонавты до первого КП | Космонавты перед повторными КП |
|-------------------------------------|-----------|--------------------------|--------------------------------|
| Дицентрики и центрич. кольца | 0,02±0,01 | 0,15±0,03* | 0,17±0,04 |
| Ацентрики | 0,35±0,03 | 0,65±0,07* | 0,65±0,08 |
| Хроматидные aberrации | 0,59±0,07 | 0,68±0,11 | 0,91±0,09 |
| Общая частота хромосомных aberrаций | 0,85±0,04 | 1,47±0,10* | 1,65±0,13 |
| Число обследованных людей/клеток | 118/48124 | 17/13639 | 10/10410 |

Примечание. * — Достоверные различия с контрольной группой (P<0,05).

Таблица 2

Результаты цитогенетического обследования космонавтов в до- и послеполетный периоды (частота aberrаций на 100 клеток)

| Цитогенетический показатель | До полета | После полетов |
|---|-----------|---------------|
| Количество обследованных космонавтов | 17 | 21 |
| Количество проанализированных метафаз | 13639 | 20058 |
| Частота хромосомных aberrаций на 100 клеток | 1,52±0,11 | 2,06±0,10 |
| Частота клеток с дицентриками и центрич. кольцами на 100 клеток | 0,15±0,03 | 0,42±0,05 |
| Частота дицентриков и центрич. колец на 100 клеток | 0,15±0,03 | 0,43±0,05 |
| Частота ацентриков на 100 клеток | 0,65±0,07 | 0,75±0,06 |
| Частота aberrаций хроматидного типа на 100 клеток | 0,68±0,07 | 0,76±0,06 |

рая описывается линейно-квадратичным уравнением:

$$y = 0,001 + 0,015x + 0,063x^2$$

На основе результатов физической дозиметрии и биологической оценки доз для обследуемых космонавтов, рассчитанных по частоте дицентриков для обследуемой группы космонавтов, были определены индивидуальные значения доз в диапазоне от 0,02 до 0,32 Гр. Индивидуальные дозы космонавтов за полет, измеренные с помощью термолюминесцентных дозиметров, варьировали от 0,024 до 0,095 Гр [5]. Следует подчеркнуть, что в данной работе оценка дозы проведена без учета фактора мощности дозы, расчет доз выпол-

нялся по кривой, полученной для острого облучения.

Одиннадцать космонавтов были обследованы с помощью FISH метода. У большинства из них частота транслокаций превышает контрольный уровень (0,15±0,03 на 100 клеток) как в дополетном, так и в послеполетном периодах. Причем у трех космонавтов до полета и у четырех после полета были отмечены достоверные различия с контролем. Более высокий дополетный уровень транслокаций наблюдался у космонавтов, которые уже совершили один или несколько космических полетов. Имела место тенденция к увеличению частоты транслокаций с увеличением суммарной дозы

космического излучения за несколько полетов. Однако из-за небольшого количества наблюдений говорить о каких-либо закономерностях на основании полученных данных не представляется возможным, а результаты этой части исследования следует считать предварительными.

Среди других факторов КП изучено влияние на спонтанный уровень хромосомных aberrаций невесомости в модельном эксперименте АНОГ и психоэмоционального стресса с длительной полной изоляцией испытуемых (эксперимент SFINCSS-99).

Объектом исследования в эксперименте АНОГ являлись 13 практически здоровых испытуемых-добровольцев в возрасте от 23 до 42 лет, находившихся в течение 60 и 120 суток в условиях моделированной невесомости под углом наклона -6° (постельный режим, голова ниже ног).

Одна группа испытуемых (6 человек) находилась в условиях АНОГ на протяжении 120 суток. Испытуемые второй группы (7 человек) находились в условиях 60-суточной АНОГ и применяли ранее разработанное индивидуальное средство профилактики циркуляторных нарушений в виде комбинезона со встроенной системой нагрузки опорно-двигательного аппарата под названием «Пингвин». Из них 4 обследуемых ежедневно носили костюм в полном комплекте с включением всех нагрузочных элементов. Они применяли динамический режим ношения костюма (упражнения на разгибание в коленном суставе) прямо в постели, тогда как остальные 3 обследуемых также носили полный комплект костюма в течение 10 ч в сутки с применением динамического режима физических упражнений в течение 15 мин ежедневно на фоне АНОГ, но с отключенным нагрузочным элементом, обеспечивающим

растяжение экстензоров мышц голени.

После пребывания в условиях 60-суточной гипокинезии с применением мер профилактики было показано, что частота aberrаций хромосом находилась в пределах фонового уровня.

Результаты цитогенетического анализа испытуемых после 120-суточной АНОГ без применения профилактических методов и средств свидетельствуют о повышении частоты ацентрических парных фрагментов в два раза.

Научная программа исследований SFINCSS-99 по изучению влияния длительной изоляции в герметичном замкнутом пространстве, моделирующая условия полета Международной космической станции (МКС), на организм человека проводилась по следующей схеме. Экипажи размещались в двух модулях объемом 100 и 200 кубометров соответственно. Обе части системы были соединены между собой, моделируя, таким образом, российский и другие сегменты МКС, что позволяло экипажам контактировать и выполнять совместные работы. Были сформированы три группы испытуемых, отобранных по критериям медицинского отбора космонавтов. Одна из них (4 человека) находилась в условиях изоляции 240 суток, а две другие группы (3 и 4 человека) — 110 суток. Они отличались между собой в основном интенсивностью режима выполнения работ.

В ходе эксперимента моделировались основные условия КП (за исключением невесомости и радиации): изоляция и замкнутый объем, параметры окружающей среды, включая состав атмосферы, давление, влажность воздуха, температура, шум и т. д. Основные полетные операции включали монтаж и стыковку, коммуникацию с наземными службами, питание, санитарно-гиги-

нические проблемы. Исследователи моделировали также возможные трудные ситуации в полете. Взятие крови для цитогенетического исследования проводилось непосредственно перед началом эксперимента, в середине и после его окончания.

В середине эксперимента в группе испытуемых на 55-е сутки произошло существенное увеличение частоты ацентриков (с $0,30 \pm 0,10$ до $0,47 \pm 0,18$ на 100 клеток).

Если сгруппировать данные цитогенетического обследования всех испытуемых по времени его проведения, то можно отчетливо наблюдать тенденцию увеличения частоты хромосомных aberrаций от времени нахождения в условиях изоляции. Таким образом, можно видеть, что чем больше времени прошло от начала изоляции, тем выше уровень ацентрических хромосомных и хроматидных aberrаций.

Исходя из полученных данных, можно прийти к заключению о том, что экстремальное воздействие на организм человека факторов КП различного характера приводит к определенным изменениям в хромосомном аппарате клетки.

После космических полетов происходит статистически значимое повышение средней частоты дицентриков и центрических колец в лимфоцитах крови космонавтов по сравнению с дополетным уровнем. Частота парных фрагментов и aberrаций хроматидного типа после КП не изменяется. В межполетном периоде происходит постепенное снижение частоты aberrаций хромосом в лимфоцитах крови.

Оценка индивидуальных доз у космонавтов методом биодозиметрии показала, что они находятся в диапазоне от 0,02 до 0,32 Зв.

Длительная антиортостатическая гипокинезия также приводит к увеличению частоты aberrаций хромосомного ти-

па, но это относится лишь к парным фрагментам. Цитогенетический анализ лимфоцитов крови испытуемых, находившихся на протяжении 60 суток в условиях гипокинезии с применением профилактического нагрузочного костюма «Пингвин» совместно с физическими упражнениями, не выявил статистически достоверного изменения частоты aberrаций хромосом по сравнению с фоном.

После нахождения в условиях изоляции с внешним миром, моделирующих режим космического полета на МКС, в лимфоцитах крови испытуемых выявлено статистически значимое увеличение частоты парных хромосомных фрагментов и частоты одиночных хроматидных фрагментов по сравнению с контрольным уровнем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко В. А., Снигирева Г. П. Цитогенетические последствия воздействия ионизирующих излучений на популяцию человека / Под ред. Е. Б. Бурлаковой // Последствия Чернобыльской катастрофы — М., 1996.
2. United Nations. Ionizing radiation. Sources and biological effects. UNSCEAR 1982, report to General Assembly with annexes // United Nations sales publication. E.82. 1982. United Nations. — N.Y., 1982.
3. Снигирева Г. П., Хаймович Т. И., Шевченко В. А. Использование цитогенетических методов для биологической дозиметрии: Метод. рекомендации / РФЯЦ-ВНИИЭФ. — Саров, 2003. — 55 с.
4. Изучение цитогенетических эффектов у профессионалов-атомщиков г. Сарова / Г. П. Снигирева, А. Н. Богомазова, Н. Н. Новицкая и др. // Труды Междунар. конф. «Генетические последствия чрезвычайных ситуаций». Москва, 10-13 июня 2002 г. — М.: Изд-во РУДН, 2002. — С. 313-328.
5. Акатов Ю. А., Архангельский В. В., Петров В. М. Индивидуальные дозы космонавтов на орбитальной станции «Мир» за период ее функционирования // Тез. докл. XI конф. по косм. биологии и авиакосм. медицине. Москва, 22-26 июня 1998 г. — Т. 1. — М.: Слово, 1998. — С. 15.

УДК [57+61]539.1.04

Б. С. Федоренко, С. В. Дружинин, Г. П. Снигирева, Н. Н. Новицкая, А. Н. Богомазова, В. А. Шевченко, А. В. Рубанович, В. В. Цетлин, В. А. Бондаренко

ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ФАКТОРАМИ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

Исследования цитогенетических нарушений в лимфоцитах крови космонавтов свидетельствуют о статистически значимом повышении частоты радиационно-зависимых аберраций хромосом (дигцентриков и центрических колец). При изучении влияния антиортостатической гипокинезии (модель невесомости на Земле) в лимфоцитах испытуемых увеличивалась частота ацентрических фрагментов. В результате психоэмоционального стресса (длительная изоляция) отмечалось увеличение числа ацентрических фрагментов и хроматидных аберраций. Предполагается, что каждый из изученных факторов космического полета способен вызывать повышение определенного вида повреждений хромосом.

Ключевые слова: космонавты, факторы космического полета, лимфоциты, аберрации хромосом.

UDC [57+ 61]539.1.04

B. S. Fedorenko, S. V. Druzhinin, G. P. Snigiryova, N. N. Novitskaya, A. N. Bogomazova, V. A. Shevchenko, A. V. Rubanovich, V. V. Tsetlin, V. A. Bondarenko

CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN HUMAN BLOOD LYMPHOCYTES INDUCED BY SPACE FLIGHT FACTORS

Cytogenetic studies of chromosomal damage in cosmonauts' blood lymphocytes showed a statistically significant increase in the yields of radiation-dependent chromosomal aberrations (dicentrics and centric rings). The influence of antiorthostatic hypokinesia (simulated weightlessness) results in an increase in the frequency of acentric aberrations. Psycho-emotional stress (long-term isolation) is found to lead to increased yields of acentric fragments and chromatid aberrations. It is supposed that each space factor under consideration can induce chromosome damage of a certain type.

Key words: cosmonauts, space flight factors, lymphocytes, chromosomal aberrations.

УДК 616.45-001.1/3:616-008.93

В. М. Єльський, чл.-кор. АМН України, д-р мед. наук,

І. І. Зінкович, д-р мед. наук, О. Д. Якубенко, канд. біол. наук

РОЛЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ В РЕАЛІЗАЦІЇ СТРЕСУ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Сьогодні не викликає сумніву те, що стан вільнорадикального окислення (інтенсивність ліпопероксидації) та сила антирадикального захисту є не лише маркерами вираженості стресорних реакцій, але й відображають ефективність функціонування саногенетичних механізмів, особливості адаптації організму до дії екстремальних факторів [6; 12]. Конкретні ж механізми, які зв'язують вільнорадикальне окислення, з одного боку, і комплекс стресорних реакцій, з другого, все ще залишаються малодослідженими.

Мета роботи — отримання доказів впливу вільнорадикальних реакцій на чутливість тканин до симпатоміметиків як одного з пускових факторів стресорних реакцій організму [7].

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на препаратах ізольованого міокарда 75 білих щурів-самців

масою тіла 190–250 г, яких перфузували ретроградно через аорту впродовж 60 хв при 37°C зі швидкістю 30 мл/год. Виконано 6 серій експериментів різних за складом перфузійного розчину. У контролі (17 препаратів) міокард перфузували фізіологічним розчином; у 1-й дослідній серії (24 препарати) до перфузату додавали ізопротеренол кінцевою концентрацією 10 мкмоль/л; у 2-й серії (12 препаратів) — сірчанокисле залізо концентрацією 25 мкмоль/л; у 3-й серії (6 препаратів) перфузат являв собою суміш ізопротеренолу та двовалентного заліза у тих же концентраціях; перфузат 4-ї серії (7 препаратів) — розчин супероксиддисмутази (СОД) концентрацією 50 мг/л; 9 препаратів 5-ї серії перфузували сумішшю ізопротеренолу та СОД у тих же концентраціях. У перфузаті, який відтікав від міокарда, спектрофотометрично [2] оцінювали інтен-

сивність ліпопероксидації за рівнями дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА), а також силу антирадикального потенціалу за вмістом у перфузаті α -токоферолу (α -ТФ), активності каталази та СОД. Чутливість міокарда до ізопротеренолу оцінювали за виходом у перфузат загального білка (ЗБ), молекул середньої маси (МСМ), загальних ліпідів (ЗЛ), фосфоліпідів (ФЛ), неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК); активації лізосомальних ензимів катепсину Д (КД) і кислоти фосфатази (КФ); кардіальних ферментів креатинкінази (КК) та лактатдегідрогенази (ЛДГ). Окрім цього, через 20, 40 і 60 хв експерименту імуноферментним методом у перфузаті визначали вміст циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на ПЕОМ за допомогою ліцензійного пакета прикладних програм.

Результати дослідження та їх обговорення

Перфузія препаратів ізольованого міокарда щурів фізіологічним розчином практично не позначалася на виході цАМФ у перфузат: у кінці експерименту значення цього показника зростали лише на 24 % порівняно з аналогічними результатами на 20-й хвилині дослідження (рис. 1).

Зовсім інша динаміка цАМФ спостерігалась у 1-й серії дослідження — обробка ізольованого міокарда ізопротеренолом. Уже на 40-й хвилині дослідження концентрація нуклеотиду в перфузаті перевищувала аналогічну на 20-й хвилині перфузії більше ніж на

50 %. У кінці спостереження, через 60 хв експерименту, рівень цАМФ досяг $(3,81 \pm 0,17)$ пмоль/л, що статистично вірогідно перевищує як значення 20-ї хвилини перфузії ізопротеренолом $(2,14 \pm 0,14)$ пмоль/л, так і відповідний показник контрольної серії дослідження через 60 хв експерименту $(2,21 \pm 0,13)$ пмоль/л.

Враховуючи, що цАМФ є основним месенджером передачі сигналу з мембранних β -адренорецепторів на метаболічні системи кардіоміоцитів [8], виявлені відмінності між контрольною та 1-ю дослідною серіями свідчать про те, що вплив ізопротеренолу на ізольований міокард опосередкований лігандрецепторною взаємодією. Такий висновок підтверджений раніше в дослідженнях, коли перфузійний розчин разом з ізопротеренолом вмещував селективний β -адреноблокатор пропранолол. У такому випадку попереджувалося не лише раніше показане ізопротеренол-індуковане підсилення виходу в перфузат лізосомальних ферментів та інших маркерів ушкодження міокарда [4], але й практично нормалізувався вихід у перфузат цАМФ.

Взаємодія ізопротеренолу з міокардом призводила до зміни біохімічного складу перфузату, який відтікав з міокарда (таблиця). Підсилювався вихід продуктів ліпопероксидації — концентрація МДА в перфузаті перевищувала свій контрольний рівень більше ніж утричі. Водночас відмічено виснаження сили компонентів антирадикального захисту, що підтверджувалося зниженою майже на 20 % активністю СОД у перфузаті та майже вдвічі зменшеним рівнем α -ТФ, який вимивався з міокарда. При цьому активність каталази, навпаки, зростала майже на 40 %, а інтегральний показник антиокислювальної активності (АОА) відтікаючого перфузату залишався на рівні, властивому для контрольної серії досліджень (таблиця).

Виявлені зміни в перфузаті є зрозумілими і закономірними. Інтенсифікація ліпопероксидації — результат як специфічної для симпатоміметиків стимуляції метаболізму кардіоміоцитів [10], так і прояв ушкоджуючих ефектів, властивих катехоламінам [9]. Виснаження ендогенного антиоксиданта α -ТФ та зниження активності СОД — очевидні наслідки започаткованого ізопротеренолом «окислювального стресу». Причиною ж стабільності показника АОА може бути виявлене зростання виходу в перфузат продуктів ліпідного і, особливо, білкового обміну. Рівень МСМ у 1-й серії досліджень становив $0,263 \pm$

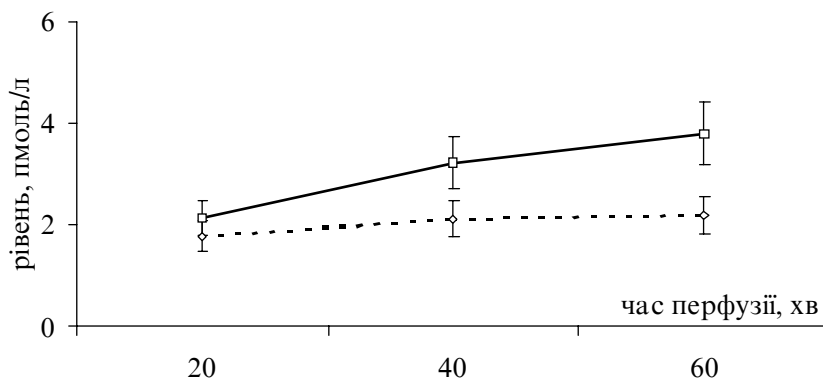


Рис. 1. Рівень цАМФ у динаміці експерименту: - ◊ - - — перфузія фізіологічним розчином (контроль); — ◻ — перфузія ізопротеренолом (серія 1)

Таблиця

Біохімічні показники перфузату міокарда при перфузії ізопротеренолом, $M \pm m$

| Показники | Серії досліджень | |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------|
| | Фізіологічний розчин, n=17 | Ізопротеренол, n=24 |
| ДК, ОД/мл | 2,7±0,17 | 3,22±0,61 |
| МДА, ммоль/г білка | 70,6±9,58 | 220±33,3* |
| Каталаза, мкат/л | 16,0±1,53 | 22,1±1,52* |
| СОД, ОД/мг білка | 6,12±0,81 | 5,01±1,11 |
| α -токоферол, мкмоль/л | 3,25±0,50 | 2,11±0,19* |
| АОА, % | 32,31±2,37 | 35,2±5,57 |
| КК, мкат/л | 0,208±0,03 | 0,613±0,085* |
| ЛДГ, мкмоль/(л·хв) | 47,03±2,35 | 91,92±6,54* |
| Катепсин Д, ОД/(л·хв) | 1,13±0,093 | 2,89±0,35* |
| КФ, мкмоль/(л·хв) | 0,154±0,02 | 0,453±0,068* |

Примітка. * — відмінності з перфузією фізіологічним розчином, $P < 0,05$.

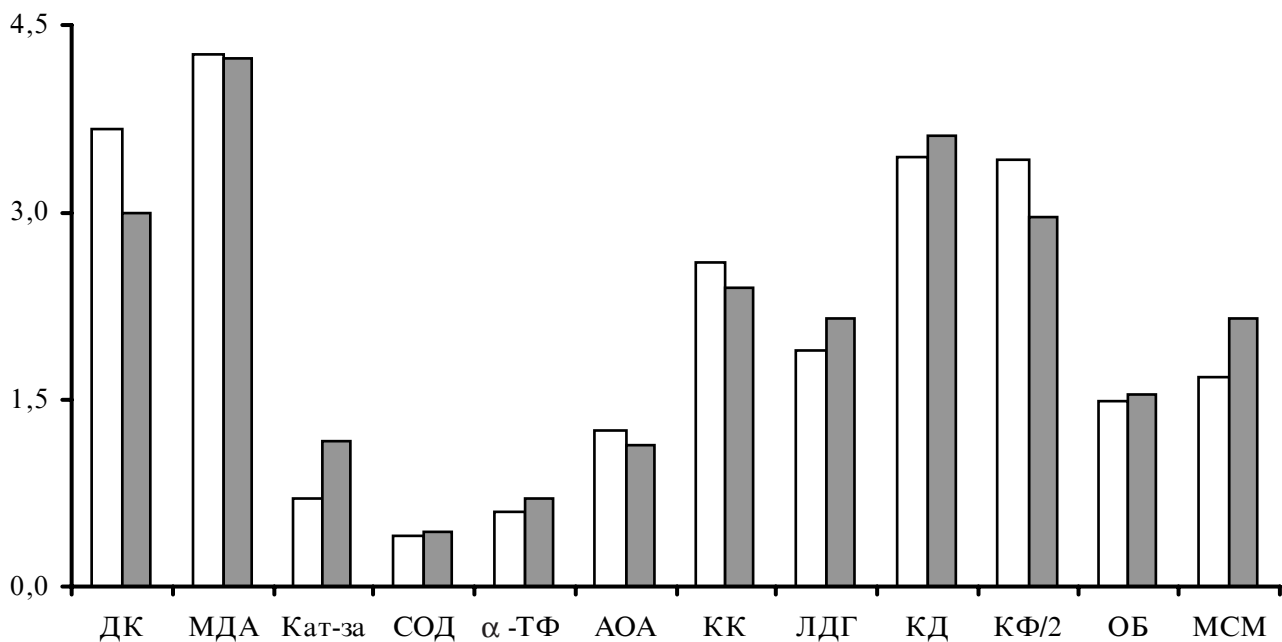


Рис. 2. Нормовані до контрольних значень біохімічні показники перфузату за різного вмісту перфузійного розчину: світлі стовпчики — перфузія солями двовалентного заліза (серія 2), темні стовпчики — перфузія сумішшю ізопротеренол+сірчанокисле залізо (серія 3)

0,021 ОД/мл порівняно з $0,178 \pm 0,014$ ОД/мл у контрольній серії досліджень ($P < 0,05$). Аналогічні зв'язки між силою антирадикального потенціалу та рівнем білкових компонентів крові описані раніше при моделі індукційного стресу у кроликів [3].

Показана в нашій роботі різнобічна динаміка вивчених антиоксидантних ферментів узгоджується також з думкою інших дослідників [1; 11]. Такий дисонанс дозволяє припускати існування незалежних шляхів регуляції активностей цих ферментів.

Серед механізмів, відповідальних за прискорений вихід із міокарда лізосомальних і кардіальних ферментів (див. таблицю), не останню роль відіграє означена інтенсифікація вільнорадикального окислення [6; 12], що підтверджується результатами 2-ї серії дослідів.

Дія солей двовалентного заліза проявлялася прискоренням виходу в перфузат маркерів ушкодження міокарда: кардіальних та лізосомальних ферментів, продуктів деградації білкових і ліпідних компонентів (рис. 2). Ступінь виявлених змін може бути зіставлений, а інко-

ли навіть переважає той, який відмічено у серії з перфузією ізопротеренолом. Вочевидь, що механізми таких дій опосередковані інтенсифікацією ліпопероксидації та виснаженням антиокислювального захисту в міокарді. Оскільки розчин двовалентного заліза є сильним індуктором вільнорадикальних реакцій [5], відмічені особливості біохімічного складу перфузату є проявами «окислювального стресу» [3; 6; 10].

Відмічено, що на фоні стимульованої ліпопероксидації міокард був менш чутливим до ізопротеренолу. Порівняння даних 2-ї та 3-ї серій досліджень (див. рис. 2) демонструє вірогідні відмінності лише для показника активності каталази.

Як і в ситуації зі стимульованою ліпопероксидацією, аналогічна дія на чутливість міокарда до ізопротеренолу продемонстрована і в серіях, де додаванням СОД у перфузійний розчин пригнічували вільнорадикальні реакції. Перфузія міокарда тільки СОД (4-та серія досліджень) не виявляла помітного впливу на біохімічний склад перфузату, що відтікав, оскільки відмічено лише стабілізаційний ефект на струк-

тури міокарда — обмежений вихід у перфузат КД, ОЛ і ЗБ.

Додавання ізопротеренолу в перфузійний розчин, який вміщує СОД, практично не давало притаманних для симпатоміметиків ефектів і описаних у 1-й серії досліджень. Супероксиддисмутаза повністю попереджувала ізопротеренол-індуковану активацію вільнорадикальних реакцій (рис. 3). Обмежувався вихід у перфузат ДК і МДА, попереджувалося виснаження α-ТФ. Рівень маркерів ушкодження міокарда (продукти деградації білків, ліпідів, кислі гідролази, кардіальні ферменти) також був подібним до тих досліджень, коли міокард перфузували фізіологічним розчином.

Помітна відсутність у цій серії змін активності каталази: значення показника не відрізнялися від контрольних, тимчасом як у інших серіях з перфузією ізопротеренолом активність каталази зростала більше як на 40 % (1-ша серія) і на 20 % (3-тя серія — перфузія ізопротеренолом на фоні двовалентного заліза). Із врахуванням наочних даних про можливий прямий вплив вегетативного тону на активність даного

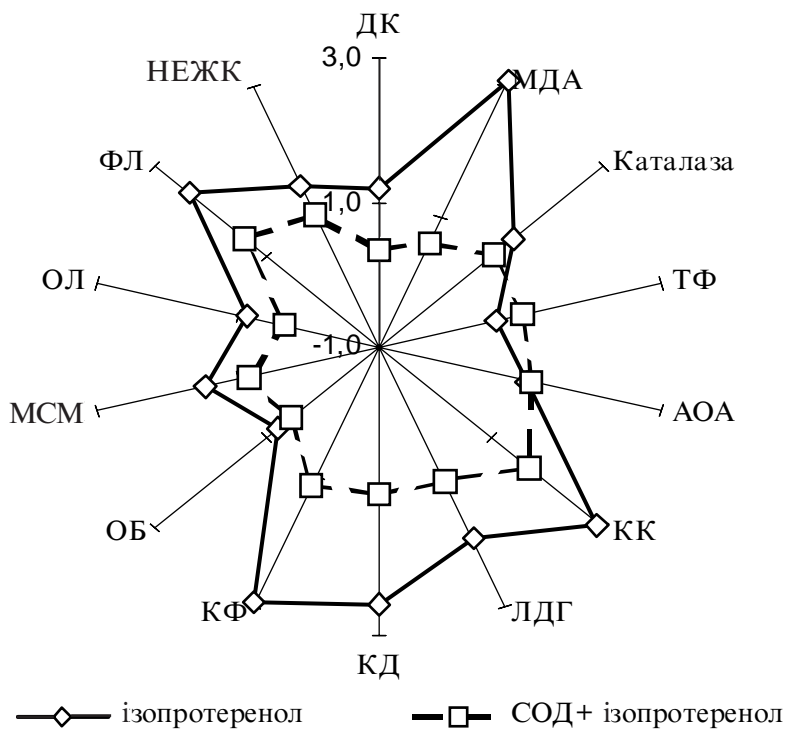


Рис. 3. Нормовані до значень контрольної серії біохімічні показники перфузату при обробці міокарда розчином ізопроterenолу (суцільна лінія) та сумішшю ізопроterenол+СОД (пунктирна лінія)

ферменту [7], виявлену при наявності СОД, відсутність впливу ізопроterenолу на активність каталази можна вважати наслідком зниження чутливості міокарда до симпатоміметиків.

Отже, отримані результати показують, що вплив ізопроterenолу на препарати ізольованого міокарда опосередковується лігандрецепторними взаємодіями, і чутливість міокарда до β -симпатоміметиків суттєво залежить від інтенсивності реакцій вільнорадикального окислення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гарбузова В. Ю., Давыдов В. В. Каталазная активность в миокарде

при стрессе у взрослых и старых крыс // Укр. биохим. журн. — 1999. — Т. 71, № 1. — С. 83-85.

2. Горячковский А. М. Клиническая биохимия: Справ. пособие. — Одесса: Астропринт, 1998. — 608 с.

3. Зинкович И. И. Состояние липопероксидации при экстремальных воздействиях // Вестн. гигиены и эпидемиологии. — 2001. — Т. 5, № 2. — С. 172-175.

4. Зинкович И. И., Якубенко Е. Д. Гуморально-метаболические системы изолированного миокарда при перфузии изадринном // Там же. — 2002. — Т. 6, № 1. — С. 28-30.

5. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г. И. Клебанов, И. В. Бабенкова, Ю. О. Теселкин и др. // Лаб. дело. — 1988. — № 5. — С. 59-62.

6. Тимочко М. Ф., Кобилінська Л. І. Вільнорадикальні реакції та їх метаболічна роль // Мед. хімія. — 1999. — № 1. — С. 19-25.

7. Cohn J. N. Sympathetic nervous system in heart failure // Circulation. — 2002. — Vol. 106, N 19. — P. 2417-2418.

8. Cyclic nucleotides attenuate lipid peroxidation-mediated neuron toxicity / J. N. Keller, K. B. Hanni, M. P. Mattson, W. R. Markesbery // Neuroreport. — 1998. — Vol. 9, N 16. — P. 3731-3737.

9. Antioxidant and pro-oxidant effects of epinephrine and isoprenaline on peroxidation of LDL and lipid liposomes / K. Ondrias, A. Stasko, D. Gergel et al. // Physiol. Res. — 1998. — Vol. 47, N 2. — P. 119-124.

10. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in isoproterenol induced oxidative stress in rat erythrocytes / N. Rathore, M. Kale, S. John, D. Bhatnagar // Indian J. Physiol. Pharmacol. — 2000. — Vol. 44, N 2. — P. 161-166.

11. EUK-134, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, prevents oxidative stress and attenuates kainate-induced neuropathology / Y. Rong, S. R. Doctrow, G. Tocco, M. Baudry // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96, N 17. — P. 9897-9902.

12. Vendemiale G., Grattagliano I., Altomare E. An update on the role of free radicals and antioxidant defense in human disease // Int. J. Clin. Lab. Res. — 1999. — Vol. 29, N 2. — P. 49-55.

УДК 616.45-001.1/3:616-008.93
В. М. Єльський, І. І. Зінкович, О. Д. Якубенко
РОЛЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ
В РЕАЛІЗАЦІЇ СТРЕСУ

Вивчено вплив ізопроterenолу на препарати ізольованого міокарда. Встановлено, що чутливість міокарда до β -симпатоміметиків залежить від інтенсивності вільнорадикального окислення. Активация та інгібування вільнорадикальних реакцій викликає втрату чутливості міокарда до ізопроterenолу.

Ключові слова: стрес, симпатоміметики, вільнорадикальне окислення.

UDC 616.45-001.1/3:616-008.93
V. M. Yelsky, I. I. Zinkovich, O. D. Yakubenko
THE ROLE OF FREE-RADICAL OXIDATION IN
STRESS REALIZATION

The izoproterenol influence on the preparations of isolated myocardium was studied. It is found, that sensitivity to β -sympathomimetic agents depends on the free-radical oxidation intensity. Activation and inhibition of free-radical reactions cause the loss of myocardium sensitivity to isoproterenol.

Key words: stress, sympathomimetic agents, free-radical oxidation.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНДУКТОРА ІНТЕРФЕРОНУ АМІКСИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХЛАМІДІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Інститут дерматології та венерології АМН України

Хламідійна інфекція являє собою досить різноманітну групу хвороб (більше 20), спричинених представниками *Chlamydiales*. Її значення в інфекційній патології людини визначається тривалим персистуючим перебігом, при якому поступово розвиваються багатоголишеві ураження систем і органів, і їх медико-соціальними наслідками [8; 14].

Хламідійні інфекції характеризуються тим, що, з одного боку, збудник є внутрішньоклітинною бактерією з «атиповими» властивостями, здатною спричинити імунопатологічні порушення, а з другого — інфекція перебігає на фоні зниження імунологічної реактивності населення. Виходячи із сучасного уявлення про патогенез хламідіозу як інфекції з хронічним перебігом і схильністю до персистенції, зрозуміла необхідність імунотропного лікування як важливого компонента комплексної терапії. У більшості випадків антибіотик пригнічує розмноження хламідій, але кінцева їхня елімінація з організму є результатом діяльності факторів імунітету. Ось чому на фоні пригніченої імунореактивності дієтиотропних препаратів може бути недостатньо ефективною. Очевидно, що оптимальний клінічний ефект досягається тільки за наявності синергізму в дії захисних сил організму й антимікробних лікарських засобів.

При зараженні хламідіозом першою клітиною, що вступає в боротьбу зі збудником, є тканинний макрофаг. Він по-

глинає і перетравлює хламідії, представляючи їхні антигенні пептиди Т- і В-клітинам і ініціюючи тим самим розвиток клітинної та гуморальної відповіді. При цьому макрофаг виділяє цитокіни, що активують фактори неспецифічної резистентності — нейтрофіли, моноцити/макрофаги, НК-клітини, а також діють на Т- і В-лімфоцити, включаючи специфічну імунну відповідь. Таким чином, макрофаги й інші антигенпредставляючі клітини першими ініціюють розвиток неспецифічної резистентності та специфічного імунітету при хламідіозі. Тому для активації протихламідійного імунітету показані засоби, що впливають на клітини моноцитарно-макрофагальної системи. Елімінація хламідій з організму здійснюється, в остаточному підсумку, за допомогою клітин фагоцитарної системи. Тому препаратами вибору при лікуванні хронічних хламідійних інфекцій можуть бути індуктори інтерферонів, що впливають на макрофаги. Індуктори інтерферонів призначають у комплексній терапії одночасно з антибіотиками.

Інтерферони мають здатність інгібувати внутрішньоклітинне розмноження хламідій. Беручи участь в імунних реакціях організму, інтерферони стимулюють неспецифічну цитотоксичність імуноцитів і, крім того, спричиняють експресію молекул HLA у тих популяціях клітин, які, як правило, не експресують ці антигени. У свою чергу, це може стати при-

чиною посилення автоімунної відповіді організму. При використанні індукторів інтерферону такої небезпеки немає, оскільки синтез інтерферонів контролюється механізмами, що забезпечують захист організму від надлишку інтерферону.

Тілорон — дигідрохлорид 2,7-біс[2-(діетиламіно)етокси]-флуоренон-9 — пероральний синтетичний індуктор ендогенного α -, β - і γ -інтерферону, що продукується імунокомпетентними клітинами [9; 12] (рисунок). Тілорон уперше був синтезований у США. Експериментальні дані про противірусну й інтерфероніндукуючу дію тілорону, його активність у відношенні деяких онковірусів стимулювали дослідження властивостей цього імуномодулятора [12]. У середині 70-х років тілорон був синтезований в Україні й дістав назву аміксин [9]. Була встановлена його висока імуномодулювальна активність. За даними деяких авторів, аміксин має здатність включати синтез інтерферонів у певних популяціях клітин і органів, що в деяких випадках дає переваги перед поліклональною стимуляцією імуноцитів екзогенними інтерферонами. Максимальні рівні інтерферону зареєстровані в кишечнику і печінці. У легенях і нирках рівень синтезу інтерферону залишається низьким. Аміксин індукує синтез інтерферону в лейкоцитах людини. Він не індукує синтез інтерферону в культурах фібробластів і В-клітин. Головними продуцентами інтерферону у від-

повідь на введення тілорону є клітини епітелію кишечника, гепатоцити, Т-лімфоцити і гранулоцити. Характерною рисою протизапальної дії аміксину є відсутність впливу на простагландин-синтетазу активність [3].

Аміксин інгібує лізосомальні ферменти, відповідальні за розщеплення глікозаміногліканів, і збільшує активність протеїнкінази в клітинах. Він є інгібітором зворотної транскриптази, що обумовлює протівірусний ефект. Виявлено посилення перекисного окиснення ліпідів у тимоцитах під впливом аміксину і зниження такого в спленоцитах, макрофагах і гепатоцитах. Показано, що аміксин знижує вміст цитохрому Р-450 й інгібує активність монооксигеназ печінки. Під впливом аміксину поліпшується перебіг запального процесу, активуються макрофаги, збільшується кількість протизапальних цитокінів, підвищується секреція лізосомальних ферментів. У експериментах *in vitro* аміксин інгібував ферменти, субстратом яких служила ДНК: ДНК-полімераза, топоізомераза, зворотну транскриптазу. Висловлено припущення про те, що препарат може індукувати проліферацію цитолітичних лімфоцитів так само, як ІЛ-2 [3; 10].

Для медичного застосування аміксин випускається у ви-

гляді таблеток по 0,125 г. При хронічних запальних процесах хламідійної етіології деякі автори рекомендують призначати аміксин одночасно з антибактеріальною терапією по 0,25 г на добу протягом 2 діб, потім по 0,125 г через 48 год протягом 4 тиж [1; 3; 5; 6; 7].

Матеріали та методи дослідження

Аміксин був призначений 26 хворим на хронічний хламідіоз усередину за такою методикою: перший день — 250 мг (2 таблетки), другий день — 125 мг (1 таблетка), потім по 125 мг (1 таблетка) 1 раз на три дні. Як етіотропну терапію хворі одержували доксицикліну моногідрат (докси-М) по 0,3 г на добу протягом 15 днів. Середній вік пацієнтів становив 32 роки; чоловіків було 12, жінок — 14. Давність захворювання — від 3 міс до 5 років. У чоловіків був підгострий уретрит, уретро-простатит; у жінок — цервіцит і аднексит. Аналізували такі показники:

— клінічну і мікробіологічну ефективність лікування хламідійної інфекції (розвиток клінічних проявів через тиждень і санація організму від *S. trachomatis* через 6 тиж після закінчення лікування);

— переносимість лікування (відсоток токсико-алергійних реакцій на підставі об'єктивних і суб'єктивних ознак).

Лабораторну діагностику і контроль вилікковності статевої інфекції, спричиненої *Chlamydia trachomatis*, проводили за допомогою реакції прямої імуофлуоресценції та полімеразної ланцюгової реакції. Використовувалися тест-системи «Ниармедик плюс» і «Вектор-Бест» (Росія). У сумнівних випадках проводилося діагностичне виділення хламідій у культурі клітин L-929 [8].

Результати дослідження та їх обговорення

Протягом усього курсу лікування аміксин відрізнявся доброю переносимістю без побічних явищ. Клінічний ефект (зникнення клінічних проявів — болі, сверблячки, виділень із геніталій) спостерігався в 25 (96,2±3,8 %) хворих. Клінічні прояви зберігалися в однієї жінки. Інтенсивність їх істотно ослабла. Мікробіологічний ефект лікування відзначений у 24 (92,3±5,2 %) хворих. У двох пацієнтів (чоловіка і жінки) були знову виявлені хламідії всіма методами. Хворі заперечували статеві зносини після лікування. У чоловіка зберігалися також клінічні прояви.

Цитокіни, що виділяються клітинами імунної системи, відіграють важливу роль у патогенезі хламідійної інфекції. Як відомо, CD4+ Т-лімфоцити розвиваються в дві функціонально різні, але взаємно регульовані субпопуляції, що продукують різний набір цитокінів. Т_{H1}-лімфоцити виробляють ІЛ-2, ІFN-γ і лімфотоксин. Т_{H2}-лімфоцити синтезують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10 і ІЛ-13. Диференціюванню Т_{H1}-клітин сприяють інтерлейкін макрофагів ІЛ-12 і гамма-інтерферон ІFN-γ. У свою чергу, ІЛ-4 гальмує утворення Т_{H1}-лімфоцитів. Для формування Т_{H2}-клітин необхідні ІЛ-4 і ІЛ-10, а ІFN-γ і ІЛ-12 пригнічують цей процес. Таким чином, при застосуванні аміксину, що діє на дані

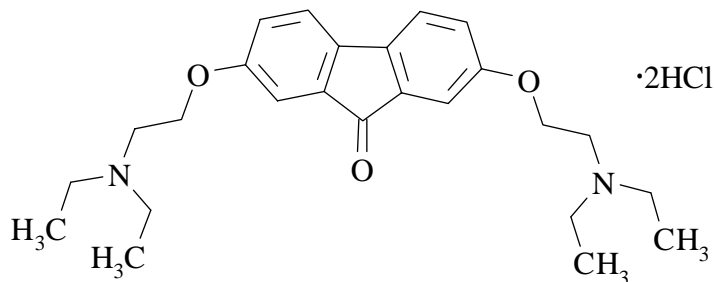


Рисунок. Структурна формула тілорону (аміксину) — дигідрохлорид 2,7-біс[2-(діетиламіно)етокси]флуоренон-9

Ефективність пов'язана з наявністю в молекулі планарної трициклічної структури. Аміксин — пероральний синтетичний індуктор ендогенного α-, β-, і γ-інтерферону, що виробляється епітелієм кишечника, гепатоцитами, Т-лімфоцитами і гранулоцитами

цитокіни, між субпопуляціями T_{H1} - і T_{H2} -клітин забезпечується реципрокна взаємодія.

Дослідження показали, що ріст хламідій пригнічується інтерфероном [13]. Клітини, інфіковані хламідіями, продукують інтерферони гамма і бета (IFN- γ і IFN- β), а також значну кількість інших хемокінів і цитокінів, включаючи інтерлейкіни (IL) 8, 6, 1 β , колоніестимулювальний фактор гранулоцитів і макрофагів (GM-CSF) і GRO- α [2; 13]. При вагінальному зараженні мишей, у яких відсутні рецептори до IFN- γ , сероваром D C. *trachomatis*, спостерігалася T_{H1} -клітинна відповідь, однак гамма-інтерферон не міг справити пригнічувальної дії на хламідійну інфекцію, оскільки були відсутні необхідні клітинні рецептори. Порівняно з «дикими» мишами лінії C57BL, у мишей з дефіцитом рецепторів до IFN- γ спостерігалася більш тяжка висхідна інфекція, що перебігала довготривало [11].

Висновки

Таким чином, включення індуктором інтерферону аміксину в лікувальний комплекс при хронічній хламідійній інфекції патогенетично обґрунтоване. Результати попередніх клінічних досліджень показали доб-

ру переносимість аміксину в комплексі з антибіотиками і досить високу ефективність при лікуванні хронічної хламідійної інфекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амиксин в комплексной терапии урогенитального хламидиоза и рецидивирующего генитального герпеса / Э. А. Баткаев, А. В. Гаврилова, А. В. Тышкевич и др. — М.: РМАПО, 2000. — 46 с.
2. Аналіз імунної системи у хворих на хронічний сечостатевий хламідіоз / О. Ф. Возіанов, В. В. Ващенко, В. Є. Дряньська та ін. // Журн. дерматол. и венерологии. — 2002. — № 1 (15). — С. 3-7.
3. Андронаті С. А. Амиксин: Опыт применения в клинической практике: Рекомендации для врачей / Нац. акад. наук Украины. — Одесса, 2003. — 39 с.
4. Бочкарев Е. Г., Сергеев Ю. В. Оценка эффективности лечения хламидийной инфекции с применением амиксина методами лабораторной диагностики / 7-й Рос. конгр. «Человек и лекарство». — М., 2000. — С. 295.
5. Галян С. П. Индуктор эндогенных интерферонов амиксин в терапии инфекционных болезней // Провизор. — 2002. — № 6. — С. 41-42.
6. Диагностика и лечение инфекций женских половых органов: Метод. рекомендации / В. Н. Запорожан, Н. Н. Рожковская, И. З. Гладчук и др. — Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2003. — 36 с.
7. Ковалева Л. Н. Амиксин в терапии урогенитального хламидиоза // Иммунология та алергологія. — 2001. — № 1. — С. 86-87.
8. Мавров И. И. Половые болезни. М.: АСТ-ПРЕСС, 2002. — 752 с.

9. Про синтез 2,7-біс[2-(діетиламіно)етокси]флуоренону-9 / О. В. Богатський, А. І. Грень, Л. О. Литвинова, Г. В. Лемпарт // Доп. АН УРСР, 1976. — Т. Б, № 7. — С. 610-611.

10. Effects of the immunomodulator tilorone on the acetylation of 2-amino-fluorene and DNA-2-aminofluorene adducts in the rats / J. G. Chung, H. L. Chang, C. C. Yeh et al. // Anticancer Res. — 2000. — Vol. 20, N 1A. — P. 467-473.

11. Genital tract infection with Chlamydia trachomatis fails to induce protective immunity in gamma interferon receptor-deficient mice despite a strong local immunoglobulin A response / M. Johansson, K. Schon, M. Ward and N. Lycke // Infect. Immun. — 1997. — Vol. 65. — P. 1032-1044.

12. Kruger R. F., Jochimura S. Antiviral activity of bis-DEAE-fluorenone, an oral interferon inducer // Fed. Proc. — 1970. — Vol. 29, N 2. — P. 635-638.

13. Rasmussen S. J. Chlamydial immunology // Curr. Opin. Infect. Dis.; 1998. — Vol. 11. — P. 37-41.

14. Schachter J. Infection and Disease Epidemiology // Chlamydia: intracellular biology, pathogenesis, and immunity / Ed. by Richard S. Stephens. — American Society for Microbiology, Washington, DC, 1999. — Chapt. 6. — P. 139-169.

УДК 616.972.614:616.972-085

Г. І. Мавров, Г. П. Чінов

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНДУКТОРА ІНТЕРФЕРОНУ АМІКСИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХЛАМІДІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Аміксин знайшов широке застосування при вірусних інфекціях. При лікуванні хламідіозу аміксин призначають обов'язково разом з антибіотиками. Аміксин було призначено 26 хворим на хронічний статевий хламідіоз за стандартною методикою. Одночасно хворим було надано доксицикліну моногідрат (докси-М). Протягом усього курсу лікування хворі переносили препарати добре, без побічних ефектів. Клінічний ефект (зникання симптомів захворювання) спостерігався у 25 (96,2 \pm 3,8%) хворих. Мікробіологічний ефект (елімінація *C. trachomatis*) — у 24 (92,3 \pm 5,2%) хворих. Таким чином, комплексне лікування хворих на хламідіоз аміксином у комплексі з антибактеріальною терапією показало високу ефективність.

Ключові слова: тілорон, аміксин, *Chlamydia trachomatis*, лікування.

UDC 616.972.614:616.972-085

G. I. Mavrov, G. P. Chinov

THE EXPERIENCE OF INTERFERON INDUCTOR AMYXIN USING IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS INFECTION

Amyxin has wide application in treatment of viral infections. At treatment of *Chlamydia trachomatis* infections amyxin is applied necessarily in a complex with antibiotics. Amyxin was given to 26 patients with chronic genital Chlamydia trachomatis infection according to a standard technique. The patients also received doxycycline monohydrate (doxy-M) as antibacterial therapy. During treatment amyxin showed good tolerance without side effects. The clinical effect (complete removal of clinical symptoms) was observed in 25 (96.2 \pm 3.8%) patients. The microbiological effect of treatment (elimination of *C. trachomatis*) is marked in 24 (92.3 \pm 5.2%) patients. Thus, the complex treatment of the patients with amyxin in complex with antibiotics has shown high efficiency.

Key words: amyxin, amyxin, *Chlamydia trachomatis*, treatment.

ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІЙНИЙ СИНДРОМ — ОСНОВА ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ І РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ НИРОК

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Провідним фактором, що визначає швидке прогресування і розвиток хронічних захворювань нирок, є тубуло-інтерстиційний компонент, який поєднує в собі дифузну гіалінову, гіаліново-гідропічну дистрофію або атрофію канальців нирок і зміни ниркового інтерстицію у вигляді клітинних інфільтратів, набряку і склерозу, при цьому швидкість виникнення термінальної ниркової недостатності залежить винятково від тубуло-інтерстиційних змін [1; 2]. Початкові ознаки хронічної ниркової недостатності виникають за умов охоплення склеротичними змінами більше 75 % усієї маси нефронів, що визначає актуальність дослідження ранніх механізмів нефросклерозу до розвитку клінічних проявів у вигляді хронічної ниркової недостатності [3].

Швидке прогресування хронічних нефропатій у людини характеризується розвитком хронічної ниркової недостатності впродовж не більше ніж 7 років від початку захворювання, при цьому тубуло-інтерстиційному компоненту належить більш важлива роль, ніж клубочковим змінам [4]. При хронічному гломерулонефриті із тубуло-інтерстиційним компонентом знижується період 5-річного виживання хворих до 53 %, а період 10-річного виживання — до 42 %, тимчасом як за відсутності тубуло-інтерстиційного компонента цей показник становить 96 і 94 % відповідно [5]. Розвиток хронічного та швидкопрогресуючого патологічного процесу ни-

рок, як правило, не залежить від їх первинного uszkodження, а, головним чином, обумовлені приєднанням тубуло-інтерстиційного компонента [6; 7]. При цьому за умов розвитку більшості патологічних процесів у нирках, які супроводжуються олігоануричним синдромом, зазвичай, наявне порушення функції проксимального відділу нефрону [8], що дає можливість зробити припущення про універсальність uszkodження проксимального відділу нефрону при патології нирок і сформулювати гіпотезу про провідний механізм формування тубуло-інтерстиційного компонента як закономірний розвиток патологічного процесу з проксимальних на дистальні відділи нефрону та інтерстицій. Вищезазначене свідчить про необхідність дослідження загальних патогенетичних закономірностей формування тубуло-інтерстиційного компонента, який слід розвинути до рівня тубуло-інтерстиційного синдрому [9], що дасть можливість вирішити актуальну проблему швидкого прогресування і розвитку хронічної патології нирок.

Мета статті — обґрунтувати положення про тубуло-інтерстиційний синдром — основу швидкого прогресування і розвитку хронічного патологічного процесу нирок, дати його визначення та узагальнити основні моменти патогенезу цього синдрому.

Добре відомо, що при масі менше 1 % від маси тіла нирки використовують 10 % усьо-

го кисню, що надходить в організм людини, який поглинається канальцями нефрону переважно для забезпечення головного енергозалежного процесу нирок — реабсорбції іонів натрію [10; 11; 12]. Отже, всі проблеми патології нирок у першу чергу необхідно аналізувати через призму дисфункції саме цього патологічного процесу — порушення реабсорбції іонів натрію. Водночас ізольоване uszkodження ниркових канальців — початок серйозної проблеми (проксимальні канальці дуже добре регенерують) [13] доти, доки до патологічного процесу не приєднується інтерстиційна сполучна тканина нирки, склероз якої спрямує патологічний процес у цьому органі щодо його неухильного прогресування і переходу в хронічну стадію. Для того щоб обґрунтувати положення про тубуло-інтерстиційний синдром, доцільно оцінити ті провідні синдроми, якими сьогодні оперує нефрологія: сечовий, нефротичний, гіпертензивний, нефритичний, синдром анемії, ретенції, втрати, гострої та хронічної ниркової недостатності [14; 15; 16].

Сечовий синдром являє собою зміни діурезу за типом олігурії чи поліурії та складу сечі, включаючи такі прояви, як ізогіпостенурія, протеїнурія, гематурія, лейкоцитурія, циліндрурія.

Нефротичний синдром характеризується масивною протеїнурією, гіпоальбумінемією, диспротеїнемією, наявністю набряків і ретенційною гіперліпідемією.

Гіпертензивному синдрому притаманне підвищення артеріального тиску при патології нирок внаслідок підсиленої активності пресорних механізмів (ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ендотелінів та ін.) чи виснаження депресорних систем (простагландини E_2 , I_2 , кініни, ендотеліальний фактор релаксації тощо).

Нефритичний синдром являє собою маніфестацію прояву нефротичного синдрому у сполученні з гіпертензивним синдромом.

Синдром анемії при патології нирок має комплексний характер з наявністю механізмів анемії постгеморагічного (гематурія), гемолітичного характеру (гемоліз еритроцитів внаслідок впливу ацидозу і продуктів перекисного окиснення ліпідів, гальмування активності Na^+K^+ATP -ази уремичними токсинами) і внаслідок пригнічення еритропоезу (токсична дія уремичних токсинів на кістковий мозок, зниження синтезу еритропоетинів, втрата з сечею феритину і трансферину з наявністю залізодефіцитної анемії).

Синдром втрати зумовлений загрозою втрати з сечею іонів натрію внаслідок ушкодження ниркових проксимальних канальців з порушенням головного енергозалежного процесу в нирках — реабсорбції іонів натрію [12; 17].

Синдром ретенції — діалектична протилежність попереднього синдрому і являє собою компенсаторний механізм загрози втрати іонів натрію за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку зі зниженням зрештою швидкості клубочкової фільтрації і розвитком ретенційної азотемії, видільного метаболічного ацидозу, збільшенням у плазмі крові концентрації середніх молекул, метилгуанідину [12; 17].

Гостра ниркова недостатність є маніфестацією синдрому ретенції, в основі якої ле-

жить істотне зниження швидкості клубочкової фільтрації та розвиток олігурії.

Хронічна ниркова недостатність характеризується істотною ретенційною азотемією, порушенням концентраційної здатності нирок з проявом у вигляді ізогіпостенурії із морфологічними змінами за типом тотального нефросклерозу, розвитком первинно- чи вторинно зморщеної нирки, зниженням маси діючих нефронів.

Таким чином, маючи оцінку основних нефрологічних синдромів, якими оперує сучасна нефрологія, можна зрозуміти новизну тубуло-інтерстиційного синдрому, який являє собою поєднану патологію ниркових канальців за типом дистрофії, атрофії та ниркового інтерстицію з явищами набряку, інфільтрації строми клітинними елементами, склерозу, в основі якого лежить ушкодження головного енергозалежного процесу ниркових канальців — реабсорбції іонів натрію з явищами тубуло-інтерстиційної дезінтеграції на рівні кіркової, мозкової речовини і сосочка нирок, який визначає швидке прогресування і розвиток хронічного патологічного процесу в нирках із розвитком хронічної ниркової недостатності із морфологічними змінами у вигляді зморщеної нирки й порушенням концентраційної здатності нирок за типом ізогіпостенурії [9].

Механізм формування тубуло-інтерстиційного синдрому слід розглядати як законо-

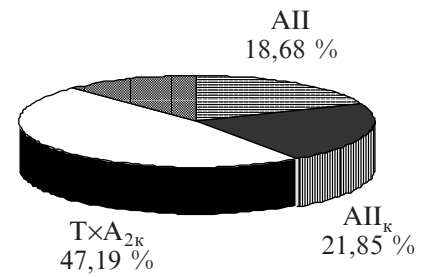


Рис. 1. Багатофакторний регресійний аналіз часточкового впливу на дистальну реабсорбцію іонів натрію ангіотензину II плазми крові (АІІ), ангіотензину II кіркової речовини нирок (АІІ_к), тромбоксану A_2 кіркової речовини нирок (TxA_{2k}) у процесі формування тубуло-інтерстиційного синдрому [9]

мірний послідовний розвиток патологічного процесу з проксимальних на дистальні відділи нефрону та інтерстицій із розповсюдженням тубуло-інтерстиційної дезінтеграції на кіркову, мозкову речовину та сосочок нирок [18].

Розвиток тубуло-інтерстиційного синдрому розпочинається з патології проксимального відділу нефрону, ушкодження якого має універсальний характер, тому що він є дуже чутливим до дії ішемії, активності реакцій перекисного окиснення ліпідів, містить велику кількість лізосом [19–21]. Гальмування проксимальної реабсорбції іонів натрію призводить до загрози втрати цього електроліту з сечею, що компенсується зростанням дистального транспорту й активацією внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубуло-гломе-

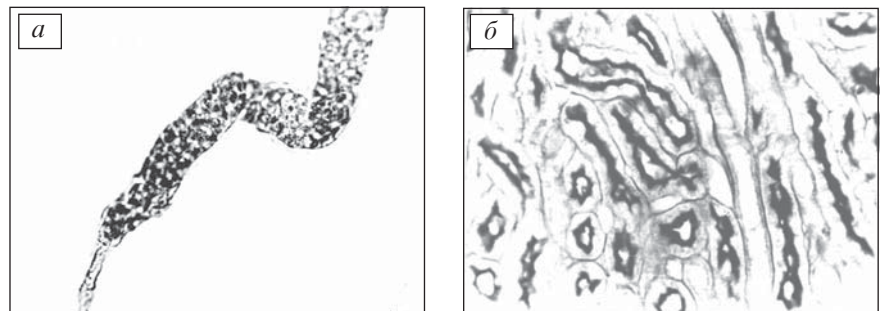


Рис. 2. S_3 -сегмент проксимального відділу нефрону, виділений способом препарування ізольованих нефронів (а). $\times 200$; внутрішня ділянка кіркової речовини нирок з інтенсивним забарвленням щіткової облямівки S_3 -сегментів проксимальних канальців. PAS-реакція (б). $\times 140$ [6]

рулярного зворотного зв'язку внаслідок дії надлишку іонів натрію на *macula densa* дистального відділу нефрону. Під впливом ангіотензину II внаслідок спазму приносячої артеріоли обмежується не тільки фільтраційна фракція іонів натрію, але й розвивається ішемія кіркової речовини нирок з активацією реакцій перекисного окиснення ліпідів із вторинним ушкодженням проксимального каналця під впливом ангіотензину II [22].

Продукти перекисного окиснення ліпідів стимулюють накопичення тромбоксану A_2 в кірковій речовині нирок, який є причиною вторинного ушкодження дистального відділу нефрону [9], що підтверджується багатофакторним регресійним аналізом впливу на дистальну реабсорбцію іонів натрію вазоконстрикторних агентів ангіотензину II плазми крові, ангіотензину II кіркової речовини нирок, тромбоксану A_2 кіркової речовини нирок:

$$T^dNa^+ = 381,45 + 2,24 A_{II} + 2,67 A_{II_k} - 5,37 TxA_{2k} \\ (F \text{ Ratio} = 17,4955; P < 0,01).$$

Ці вазоконстрикторні агенти є причиною розростання сполучної тканини в пізній період поліуричної стадії патології проксимального відділу нефрону [23]. Ангіотензин II з кровотоком надходить у мозкову речовину нирок, де також проявляє свій негативний вплив

на каналці та інтерстиції в цій ділянці нирок [5]. Ушкодження внутрішньої ділянки кіркової речовини нирок, внаслідок переважаючої тут локалізації ангіотензин-конвертувального ферменту, призводить до ушкодження S_3 -сегментів проксимальних каналців [6], які ідентифікували за місцем різкого переходу кінцевого відділу проксимального каналця в тонкий сегмент (рис. 2, а) та за наявністю яскравого забарвлення щіткової облямівки за методом PAS-реакції (рис. 2, б).

Порушення відтоку крові із мозкової речовини призводило до розвитку венозної гіперемії, гіпоксії, тромбозу в цій ділянці нирок із подальшою заміною фібрину на колаген [5; 24]. Ішемічне та реперфузійне ушкодження приносячої артеріоли зі зниженням її чутливості до ангіотензину II за участі реакцій перекисного окиснення ліпідів, а також за рахунок періартеріального розповсюдження ангіотензину II із реалізацією його вазоконстрикторного впливу на виносну артеріолу призводить до розвитку гіперфільтрації із замиканням хибного кола в патогенезі тубуло-інтерстиційного синдрому [5]. Стимулювальний вплив ангіотензину II та гіперфільтрації на розвиток фіброзу пояснюється через підсилення синтезу ними β -трансформувального фактора росту [25]. Ушкодження про-

ксимального відділу нефрону призводить до порушення синтезу в ньому урокінази, яка в недостатній кількості надходить у просвіт нефрону, не концентрується до необхідного рівня в сосочку нирок, що спричинює уротромбоз збірних каналців із подальшою заміною фібрину на колаген [24]. Стимулювальний вплив ангіотензину II на інтерстиційні клітини II типу сосочка та мозкової речовини нирок призводить до їх початкової гіперфункції з підсиленням синтезу простагландинів E_2 і $F_{2\alpha}$ з подальшою фіброзною трансформацією цих клітин і розвитком дифузного фіброзу [5]. Стимулювальний вплив ангіотензину II на синтез β -трансформувального фактора росту в усіх ділянках нирки призводить до пригнічення необмеженого протеолізу і зміщення балансу між анаболізмом та катаболізмом у сполучній тканині в бік підсилення синтезу колагену і розвитку дифузного склерозу нирок [26; 27]. Накопичення в усіх ділянках нирки хемотактантів типу лейкотрієну B_4 спричинює інфільтрацію стромі клітинними елементами з реалізацією процесу макрофагально-фібробластичної взаємодії, що сприяє прогресуванню склерозу [5]. Фіброзна трансформація нефроцитів на рівні кіркової речовини нирок спричинює нерівномірне потовщення та розщеплення базальних мембран каналців нирок внаслідок синтезу колагену інтерстиційними фібробластами та фіброзно-трансформованими нефроцитами [9]. Дифузний фіброз призводить до наростання вмісту в кірковій ділянці нирок маркера колагену — оксипроліну, до дистрофії, вираженого енергодефіциту каналців нирок зі зниженням активності сукцинатдегідрогенази (рис. 3).

У результаті маємо порушення основного енергозалежного процесу в нирках — реабсорбції іонів натрію [12; 24; 28].

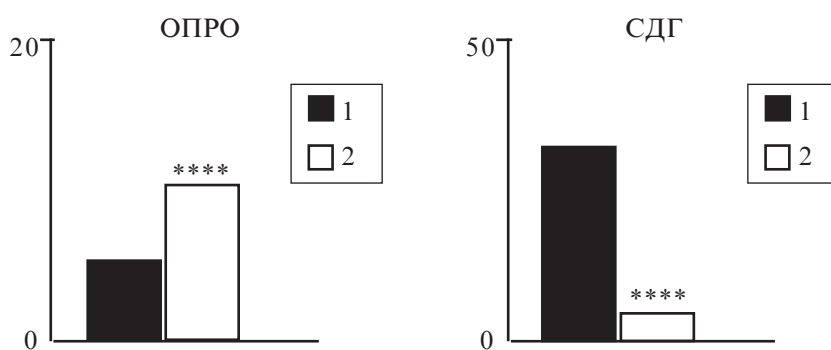


Рис. 3. Вміст оксипроліну й активність сукцинатдегідрогенази в кірковій ділянці нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому: ОПРО — оксипролін (мг/г сухої тканини); СДГ — сукцинатдегідрогеназа (мкг/год / мг білка)

Примітка. **** — $P < 0,001$, зміни вірогідні порівняно з контролем [23].

Фіброзно-трансформовані інтерстиційні клітини II типу сосочка нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому в подальшому зазнають явищ вторинної деструкції, що визначається як дисрегенерація [9; 28; 29].

Висновки

1. Обґрунтоване положення про тубуло-інтерстиційний синдром являє собою фундаментальне досягнення теоретичної нефрології та патологічної фізіології нирок щодо розв'язання проблеми швидкого прогресування та розвитку хронічного патологічного процесу нирок.

2. Патогенез розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому являє собою первинне універсальне ушкодження проксимального відділу нефрону з порушенням головного енергозалежного процесу нирок — реабсорбції іонів натрію із подальшим переходом патологічного процесу на дистальні канальці, інтерстицій та розповсюдженням тубуло-інтерстиційної дезінтеграції на кіркову, мозкову речовину, сосочок нирок.

Обґрунтовано є перспектива подальших досліджень у даному напрямку щодо з'ясування нових закономірностей формування тубуло-інтерстиційного синдрому при експериментальній патології нирок та у клінічних дослідженнях.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Role of clinical syndromes and renal patologic changes in the development of renal tubular dysfunction in compensated chronic glomerulonephritis* / M. Ya. Ratner, V. V. Serov, M. A. Brodski et al. // *Constituent Congr. Int. soc. for Pathophysiol.* — М., 1991. — Р. 166-167.

2. *Прогностические факторы ускоренного прогрессирования хронического гломерулонефрита и хронических невоспалительных гломерулопатий* / М. Я. Ратнер, В. В. Серов, В. А. Варшавский, Н. Д. Федорова // *Терапевт. арх.* — 1998. — Т. 70, № 6. — С. 7-11.

3. *Павлов С. Б. Нарушение обмена меди и цинка у больных хроническим пиелонефритом при развитии нефросклероза и почечной недостаточности* // *Урология и нефрология.* — 1998. — № 1. — С. 7-9.

4. *Команденко М. С., Шостка Г. Д. Основные механизмы развития тубуло-интерстициальных повреждений при болезнях почек* // *Нефрология.* — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 10-16.

5. *Роговий Ю. С. Механізми розвитку тубуло-інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.04 / Бук. держ. мед. академія.* — Одеса, 2000. — 36 с.

6. *Зв'язок пошкодження S₃-сегментів проксимального відділу нефрону і внутрішньониркового колагеногенезу при сулемовій нефропатії* / Ю. Є. Роговий, О. Л. Кухарчук, І. С. Давиденко та ін. // *Бук. мед. вісник.* — 1998. — Т. 2, № 3-4. — С. 136-141.

7. *Роговий Ю. С. Захисний вплив Wobe Muges E на фібринолітичну активність нирок і сечі при сулемовій нефропатії в період формування тубуло-інтерстиційного компонента* // *Одес. мед. журнал.* — 2000. — № 1. — С. 32-35.

8. *Cogan M. G. Disorders of proximal nephron function* // *Amer. J. Med.* — 1982. — Vol. 72, N 2. — P. 275-288.

9. *Пішак В. П., Гоженко А. І., Роговий Ю. С. Тубуло-інтерстиційний синдром.* — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 221 с.

10. *Взаимосвязь энергетического обмена, почечных процессов и функций в норме и патологии* / А. И. Гоженко, С. И. Конкин, А. С. Федорук и др. // *Укр. НПО Мед. трансп.* — Одеса. — 1997. — 70 с. — Рус. — Деп. в ГНТБ 04. 04. 97, N 307-Ук97.

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

12. *Патогенез поліуричної стадії нефротоксичної гострої ниркової недостатності* / А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий, О. С. Федорук, І. А. Кузьменко // *Журн. Акад. мед. наук України.* — 2000. — Т. 6, № 4. — С. 775-782.

13. *Вандер А. Физиология почек* / Пер. с англ. — СПб.: Питер, 2000. — 256 с.

14. *Шейман Д. А. Патофизиология почки.* — М.: Восточ. книж. компания, 1997. — 224 с.

15. *Практическая нефрология* / А. П. Пелешук, Л. А. Пыриг, И. Я. Мельман и др. — К.: Здоров'я, 1983. — 344 с.

16. *Папаян А. В., Савенкова Н. Д. Клиническая нефрология детского возраста: Рук. для врачей.* — СПб.: СОТИС, 1997. — 718 с.

17. *Федорук А. С., Гоженко А. И., Роговий Ю. Е. Защитное воздействие α-токоферола на функцию почек и перекисное окисление липидов при острой гемической гипоксии* // *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* — 1998. — № 4. — С. 35-38.

18. *Пішак В. П., Роговий Ю. С. Взаємозв'язки у патогенезі тубуло-інтерстиційного синдрому в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок* // *Одес. мед. журнал.* — 2002. — № 2. — С. 15-18.

19. *Роль катепсину D кіркової речовини нирок у пригніченні проксимальної реабсорбції іонів натрію за умов масивної протеїнурії* / В. П. Пішак, А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий та ін. // *Укр. мед. альманах.* — 2000. — Т. 3, № 1. — С. 135-138.

20. *Зв'язок пошкодження S₃-сегментів проксимального відділу нефрону і внутрішньониркового колагеногенезу при сулемовій нефропатії* / Ю. Є. Роговий, О. Л. Кухарчук, І. С. Давиденко та ін. // *Бук. мед. вісник.* — 1998. — Т. 2, № 3-4. — С. 136-141.

21. *Пішак В. П., Роговий Ю. С., Степанова Є. С. Механізм захисного впливу урокінази на проксимальну і дистальну реабсорбцію іонів натрію за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому* // *Одес. мед. журнал.* — 2002. — № 1. — С. 14-16.

22. *Роль пероксидного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту в патогенезі поліуричної стадії гострої ниркової недостатності* / Ю. Є. Роговий, О. С. Федорук, Л. О. Філіпова та ін. // *Мед. хімія.* — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 23-27.

23. *Порівняльна характеристика впливу еналоприлу і Wobe Muges E на функціонально-біохімічний стан нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного компонента* / В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, В. Ф. Мислицький та ін. // *Бук. мед. вісник.* — 1999. — Т. 3, № 4. — С. 189-196.

24. *Роговий Ю. С. Захисний вплив урокінази на розвиток тубуло-інтерстиційного компонента в поліуричну стадію сулемової нефропатії* // *Бук. мед. вісник.* — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 205-211.

25. *Renal fibrosis: Role of impaired proteolysis and potential therapeutic strategies* / A. Heidland, K. Sebekova, L. Paczek et al. // *Kidney Int.* — 1997. — Vol. 52. — Suppl. 62. — P. 1-4.

26. *Взаємозв'язок вмісту оксипроліну, активності сукцинатдегідрогенази в кірковій речовині з функцією нирок за умов розвитку тубуло-інтер-*

стиційного синдрому / В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, В. Ф. Мислицький та ін. // Одес. мед. журнал. — 2001. — № 6. — С. 30-33.

27. *Border Wayne A., Noble Nancy A.* Interactions of transforming growth

factor- β and angiotensin II in renal fibrosis // *Hypertension*. — 1998. — Vol. 31, N 1. — P. 181-188.

28. *Біохімічні основи ниркового канальцево-інтерстиційного балансу* / М. В. Халатурник, Ю. Є. Роговий,

Є. С. Степанова та ін. // *Бук. мед. вісник*. — 2001. — Т. 5, № 2. — С. 197-199.

29. *Weber Karl T.* Hormones and Fibrosis: A case for lost reciprocal regulation // *News in physiological sciences*. — 1994. — Vol. 9, N 6. — P. 123-128.

УДК 616.61-092-07.08

В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий

ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІЙНИЙ СИНДРОМ — ОСНОВА ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ І РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ НИРОК

На основі даних літератури обґрунтовано положення про тубуло-інтерстиційний синдром як основу швидкого прогресування та розвитку хронічного патологічного процесу нирок.

Ключові слова: нирки, тубуло-інтерстиційний синдром.

UDC 616.61-092-07.08

V. P. Pishak, Yu. Ye. Rohovy

TUBULO-INTERSTITIAL SYNDROME IS A BASIS FOR RAPID PROGRESSING AND DEVELOPMENT OF A CHRONICAL PATHOLOGICAL PROCESS IN THE KIDNEY

On the basis of literature data the tubulo-interstitial syndrome was considered as a basis for rapid progressing and development of a chronic pathological process in the kidney.

Key words: kidney, tubulo-interstitial syndrome.

УДК 547.427.1+616-089.882+546.48

Г. М. Ерстенюк, канд. біол. наук,

Ю. І. Губський, чл.-кор. АМН України, д-р мед. наук

СТАН ЕРИТРОЦИТАРНИХ МЕМБРАН ПРИ КОРЕКЦІЇ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ УНІТІОЛОМ

*Івано-Франківська державна медична академія,
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця*

Важкі метали належать до екоцидних і біоцидних ксенобіотиків, яким притаманна висока біохімічна активність і токсичність. Згідно з літературними даними, у майбутньому важкі метали можуть стати більш небезпечними, ніж відходи атомних електростанцій, і посісти перше місце за небезпекою чи розділити його з пестицидами. У зв'язку з цим являє інтерес дослідження впливу цих токсикантів на живі організми і пошуки засобів антидотної терапії.

До найбільш небезпечних важких металів зараховують кадмій, токсичність якого підтверджують літературні дані [1-4]. Виявлено як специфічні, так і неспецифічні зміни в людському організмі під дією кадмію: зниження маси тіла, порушення функції нирок і печінки, зміни в кістковій тканині. У клітинах кадмій проникає до мітохондрій, ядра, лізосом, бло-

кує SH-групи ферментів, впливає на проникність клітинної мембрани. Незважаючи на значну кількість наукових досліджень, первинну локалізацію біохімічних ушкоджень, які пов'язані з токсичною дією кадмію, не встановлено.

Оскільки в науковій літературі є дані щодо високої концентрації кадмію в еритроцитах [5] і виявлено тенденцію до накопичення в процесі кадміозу, важливими, на нашу думку, є дослідження функціонального стану еритроцитів. Проведені раніше [8; 9] дослідження свідчать про вірогідні зміни системи еритроциту і деяких метаболічних процесів у еритроциті під дією іонів кадмію. Еритроцити одними з перших включаються у формування реакції організму у відповідь на ушкодження, тому за їх метаболічними порушеннями роблять висновки про глибину патологічного процесу. Провідна роль у

підтримуванні гомеостазу організму в цілому і еритроцитів зокрема належить еритроцитарній мембрані. Встановлено, що мембрана еритроцитів за своєю будовою подібна до клітинних мембран внутрішніх органів. У зв'язку з цим, досліджуючи вплив на мембрану еритроцитів, можна опосередковано оцінювати стан клітинних мембран внутрішніх органів. Зважаючи на це, метою нашого дослідження було вивчення стану еритроцитарних мембран у процесі експериментальної кадмієвої інтоксикації та при корекції її унітіолом.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на нелінійних щурах-самцях масою 140-180 г, які були поділені на три групи: I група — інтактні тварини, II група — тварини, яким внутрішньом'язово вводили хлорид кадмію ($CdCl_2$)

Зміни параметрів кислотних еритрограм за умов корекції кадмієвої інтоксикації унітіолом, $M \pm m$

| Показники | Інтактні тварини | CdCl ₂ | CdCl ₂ + унітіол |
|----------------------------|------------------|-------------------|-----------------------------|
| Час гемолізу, хв | 7,71±0,23 | 11,05±0,04* | 11,64±0,15* |
| Час максимуму гемолізу, хв | 4,29±0,11 | 7,07±0,02* | 6,10±0,07* |
| Сферуляція, % | 24,54±0,23 | 16,82±0,06* | 21,40±0,12* |
| Низькостійкі, % | 9,00±0,05 | 4,95±0,06* | 5,59±0,09* |
| Середньостійкі, % | 54,04±0,39 | 43,99±0,16* | 50,53±0,10* |
| Підвищеної стійкості, % | 24,42±0,52 | 32,75±0,15** | 21,68±0,07* |
| Високостійкі, % | 0,80±0,02 | 1,51±0,03* | 0,75±0,03 |

Примітка. * — $P < 0,01$; ** — $P < 0,001$ порівняно з інтактною групою тварин.

протягом 10 днів дозою 1200 мг/кг маси тіла, III група — тварини, яким після хлориду кадмію вводили унітіол дозою 5 мг/кг маси тіла протягом 14 днів. Тварин утримували на звичайному раціоні віварію. Матеріал для дослідження забирали під легким ефірним наркозом на 14-ту добу після завершення введення CdCl₂.

Кислотну резистентність еритроцитарних мембран визначали за методом Терскова і Гітельсона [6].

Екстракцію ліпідів і газохроматографічний аналіз спектра жирних кислот ліпідів проводили на газовому хроматографі «Цвет» в ізотермічному режимі з полум'янізаційним детектором за методикою, описаною в літературі [7]. Кількісну оцінку спектра жирних кислот ліпідів проводили за методом нормування площин і визначали частки кислот у відсотках. У жирнокислотному складі еритроцитів було ідентифіковано такі інформативні жирні кислоти (ЖК): C_{16:0} — пальмітинова, C_{18:0} — стеаринова, C_{18:1} — олеїнова, C_{18:2} — лінолева, C_{18:3} — ліноленова, C_{20:4} — арахідонова, C_{20:3} — ейкозотрієнова, C_{16:1} — пальмітоолеїнова. Визначали суму насичених, ненасичених (НЖК) та поліненасичених жирних кислот (ПНЖК).

Отримані експериментальні дані обробляли статистично з використанням коефіцієнта Стьюдента за стандартною методикою.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених нами досліджень свідчать про те, що в процесі кадмієвої інтоксикації спостерігається зміна кислотної резистентності у бік високостійких еритроцитів з одночасним зниженням рівня низько- і середньостійких клітин (таблиця). Аналіз кислотних еритрограм щурів за умов корекції кадмієвої інтоксикації унітіолом свідчить про менш

виражені зміни в популяції еритроцитів порівняно з тваринами, які не отримували антидотну терапію. Зокрема, рівень середньостійких еритроцитів у III групі тварин становив (50,53±0,10) %, (43,99±0,16) % — у II групі і (54,04±0,39) % — в інтактних тварин. Вміст високостійких еритроцитів за умов інтоксикації кадмієм зростає в 1,9 разу, а рівень еритроцитів підвищеної стійкості відповідно — в 1,3 разу. Порівняльний аналіз вмісту цих груп еритроцитів за умов корекції унітіолом свідчить про те, що рівень високостійких клітин не зазнав вірогідних змін, а рівень еритроцитів підвищеної стійкості становив (21,68±0,07) % при (24,42±0,52) % у здорових тварин.

Правобічне зрушення еритрограм за умов кадміозу може свідчити про підвищення у крові вмісту «молодих» форм еритроцитів і ретикулоцитів, стійких до дії кислих буферних розчинів, незважаючи на зменшення загальної кількості еритроцитів у крові. Проведені нами дослідження [9] свідчать про зменшення кількості еритроцитів на 14-ту добу після завершення введення CdCl₂ до (3,99±0,04)·10¹² /л при (4,43±0,06)·10¹² /л в інтактних тварин. Очевидно, зменшення загальної кількості еритроцитів може бути зумовлене гемолізом еритроцитів, а серед функ-

ціонуючих у крові еритроцитів відбуваються зміни, які супроводжуються перерозподілом вмісту окремих груп червонокривців.

Стійкість еритроцитів до дії гемолітика зумовлюється не тільки змінами у системі еритропоезу, але й модифікацією мембранних компонентів клітин, які спостерігаються при оксидативному стресі, що розвивається при надходженні в організм солей важких металів, а також метаболічними змінами в еритроциті. Оскільки руйнування еритроцитів у кислому середовищі зумовлене перш за все проникненням протона H⁺ через плазматичну мембрану еритроцитів, то осмотичний лізис залежить значною мірою від стану окиснення ліпідних компонентів плазматичних мембран. Особлива роль у цьому процесі належить довголанцюговим жирним кислотам, які є активаторами гемолізу еритроцитів. Чим більше подвійних зв'язків у молекулах ліпідів, тим легше вони піддаються процесам перекисного окиснення, впливаючи на функціонування клітинних мембран.

Проведені нами дослідження жирнокислотного складу ліпідів еритроцитів за умов кадміозу (рисунок) свідчать про зростання рівня ПНЖК. Вміст цих кислот у процесі кадміозу вірогідно зростає за рахунок ейкозотрієнової кис-

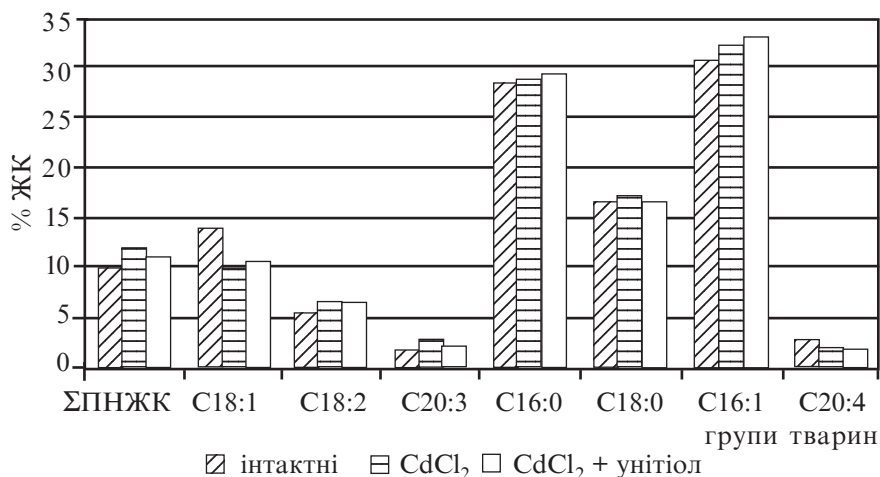


Рисунок. Вміст окремих жирних кислот ліпідів еритроцитів за умов корекції кадмієвої інтоксикації унітіолом

лоти (в 1,8 разу порівняно з інтактними тваринами), що синтезується з олеїнової кислоти, рівень якої істотно знижується. Поряд з цим спостерігається зниження рівня арахідонової кислоти, що може бути зумовлене не тільки використанням арахідонової кислоти, але й порушенням синтезу її з лінолевої кислоти, оскільки рівень останньої зростає в процесі кадміозу. Що ж до насичених жирних кислот, то слід відмітити зростання вмісту стеаринової кислоти до (17,2±0,4) % при (16,6±0,5) % в інтактних тварин, що зменшує здатність мембрани еритроцитів до деформації.

Порівнюючи жирнокислотний склад ліпідів еритроцитів за умов корекції кадмієвої інтоксикації та у нелікованих тварин, слід відмітити, що в спектрі жирних кислот сума поліненасичених жирних кислот не знає вірогідних змін (10,6±0,5 % при 10,1±0,15 % в інтактних тварин) на відміну від тварин II групи (12,0±0,3 %); спостерігаються менш виражені зміни вмісту олеїнової кислоти: (10,3±0,7) % при (9,7±0,2) % (CdCl₂) і (14,3±0,5) % в інтактних тварин. Вміст стеаринової кислоти дорівнює рівню показників контрольної групи тварин — (16,7±0,5) %.

Таким чином, проведені нами дослідження свідчать про

суттєві зміни жирнокислотного складу ліпідів мембран еритроцитів за умов інтоксикації кадмієм, що зумовлюють порушення їх проникності та стійкості, призводять до втрати деформабельності еритроцита і здатності ефективно доставляти кисень до тканин організму.

При корекції кадміозу унітіолом спостерігається тенденція до стабілізації жирнокислотного складу еритроцитарних ліпідів, що в свою чергу відіграє важливу роль у підтриманні функціональної здатності мембрани еритроцитів. Отже, інтерес являє дослідження впливу унітіолу на інші ланки метаболізму в еритроциті за умов інтоксикації важкими металами.

Висновки

Встановлено, що в процесі експериментальної кадмієвої інтоксикації спостерігаються порушення структури і функцій мембран еритроцитів, про що свідчать зміни жирнокислотного складу еритроцитів і зростання відносного вмісту еритроцитів підвищеної стійкості на фоні зниження відносного вмісту низько- і середньостійких клітин та загальної кількості еритроцитів у крові.

Використання унітіолу зумовлює стабілізацію досліджуваних параметрів, що дає

підстави для подальшого дослідження його впливу на систему еритроциту при інтоксикації кадмієм.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гигиеническая наука: перспективы развития / Е. И. Гончарук, Ю. И. Кундиев, А. М. Сердюк и др. // Журн. АМН України. — 1998. — Т. 4, № 3. — С. 407-415.
2. Николаев В. А., Лебеденко И. Ю. Токсикология кадмия // Проблемы стоматол. и нейростоматол. — 1999. — № 1. — С. 48-53.
3. Оценка опасности промышленных отходов, содержащих тяжелые металлы / Н. В. Русаков, Л. Х. Мухамбетова, Н. В. Пиртахия и др. // Гигиена и санитария. — 1998. — № 4. — С. 27-30.
4. К проблеме носительства тяжелых металлов / И. М. Трахтенберг, В. А. Тычинин, Ю. Н. Талакин и др. // Журн. АМН України. — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 87-95.
5. Богомазов М. Я., Волкова Н. А. Особенности метаболизма кадмия при различных путях его поступления в организм // Гигиена и санитария. — 1984. — № 5. — С. 95-98.
6. Заводник И. В., Пилецкая Т. П. Кислотный лизис эритроцитов человека // Биофизика. — 1997. — Т. 42, вып. 5. — С. 1106-1112.
7. Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца / С. Г. Гычка, Т. С. Брюзгина, Г. М. Вретик, С. Н. Рева // Укр. кардиол. журн. — 1998. — № 7-8. — С. 50-52.
8. Губський Ю. І., Ерстеньок Г. М. Система «лактатдегідрогеназа-метгемоглобін» та окиснювальна модифікація білків еритроцитів за умов кадмієвої інтоксикації // Мед. хімія. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 9-12.
9. Ерстеньок Г. М. Вплив хлориду кадмію на систему еритроциту // Експерим. фізіол. та біохім. — 2002. — № 2. — С. 25-29.
10. Антидотная эффективность ресинтезированного унитиола / Ю. Н. Максимов, Е. П. Краснюк, В. М. Овруцкий и др. // Совр. проблемы токсикологии. — 2000. — № 1. — С. 34-37.

СТАН ЕРИТРОЦИТАРНИХ МЕМБРАН ПРИ КОРЕКЦІЇ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ УНІТІОЛОМ

Досліджували параметри кислотних еритрограм шурів при експериментальній кадмієвій інтоксикації (1200 мкг хлориду кадмію (CdCl_2) на 1 кг маси тіла протягом 10 днів). Матеріал для дослідження забирали на 14-ту добу після завершення введення CdCl_2 . Дослідження показали, що при кадмієвій інтоксикації порушуються параметри кислотних еритрограм, підвищується кислотна резистентність плазматичної мембрани еритроцитів. Газохроматографічний аналіз ліпідів еритроцитів вказує на порушення жирнокислотного складу еритроцитів. Застосування унітіолу зумовлює часткову нормалізацію досліджуваних показників, що дозволяє використовувати унітіол для корекції кадмієвої інтоксикації.

Ключові слова: кадмієва інтоксикація, еритроцити, кислотний гемоліз, газохроматографічний аналіз, унітіол.

THE STATE OF ERYTHROCYTE MEMBRANES AFTER CORRECTION OF CADMIUM INTOXICATION WITH UNITIOL

The parameters of acid erythrograms were studied in rats under experimental cadmium intoxication (1200 mkg of cadmium chloride per 1 kg of body mass were injected during 10 days). The material for the investigation was taken on the 14th day after the last injection of CdCl_2 . It has been established that in the result of cadmium intoxication the parameters of acid erythrograms are broken and acid resistance of erythrocytes plasmic membrane increases. Gasochromatographic analysis of the erythrocyte lipids has indicated the disturbance of fat — acid composition of the erythrocytes. The use of Unitiol leads to the partial normalisation of the indexes under investigation that proves its application for correction of cadmium intoxication.

Key words: cadmium intoxication, erythrocytes, acid hemolysis, gasochromatographic analysis, unitiol.

УДК 616.379-008.64-07:616.155.2-008.1-07

Н. О. Сибірна, канд. біол. наук, доц.,

О. Р. Кулачковський, канд. біол. наук

ВПЛИВ L-АРГІНІНУ ТА ІНГІБІТОРІВ NO-СИНТАЗИ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТРОМБОЦИТІВ ПРИ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Львівський національний університет ім. Івана Франка

Мікро- та макроангіопатії, які розвиваються при цукровому діабеті (ЦД), поряд із прискореним прогресуванням атеросклерозу супроводжуються порушенням кровообігу та підвищеним ризиком тромбозу і можуть бути причиною раптової смерті. Найважливішими функціональними змінами, що спричинюють ангіопатії, є підвищення проникності судинної стінки, гемодинамічні розлади, зміни в'язкості крові та порушення адгезивної й агрегаційної здатності тромбоцитів, які залежать від їх морфофункціонального стану.

Доведено незаперечну роль гіперглікемії у розвитку діабетичних судинних ускладнень. Ушкоджуючу дію гіпергліке-

мії, як правило, пов'язують з активацією певних біохімічних процесів: неферментативне глікозилювання білків, поліоловий шлях метаболізму глюкози, пряма глюкотоксичність [1].

Неферментативне глікозилювання білків — це реакція між глюкозою і залишками лізину циркулюючих або структурних білків, що не потребує присутності специфічних ферментів [2]. Глікозильовані білки і субстрати стають більш чутливими до впливу на них вільних радикалів, які утворюються внаслідок окиснювального стресу, що виникає при ЦД. Для припинення реакції неферментативного глікозилювання в експериментальних дослідженнях з кінця

80-х років минулого століття з успіхом використовують препарат аміногуанідин (АГ), який необоротно реагує з карбоксильними групами зворотних продуктів глікозилювання (шифові основи та продукти Амадори), чим, власне, і зупиняє цей процес.

У публікаціях останніх років є повідомлення про те, що АГ має протекторну дію при розвитку нефропатії при стрептозототоциновому діабеті [3], а також може виступати у ролі фармакологічного інгібітора ретинопатії за умов алоксанового діабету [4]. У деяких наукових працях аміногуанідину надається статус антиоксиданта [5]. Але АГ цікавий ще й тим, що він є селективним інгібітором індукцибель-

ної NO-синтази — однієї з ізоформ сім'ї синтаз оксиду азоту (NOS).

Оксид азоту (NO) є унікальною сигнальною молекулою, яка може виступати як внутрішньоклітинний, так і позаклітинний месенджер, взаємодіяти з клітинами-мішенями. Він бере участь у реалізації багатьох важливих фізіологічних функцій, таких як вазодилатація, нейротрансмісія, зниження агрегації тромбоцитів, реакції імунної системи, регуляція тону гладких м'язів, стан пам'яті та ін., а також відіграє значну роль при деяких патологічних процесах [6]. Оксид азоту синтезується з L-аргініну за участі ферменту NO-синтази, який може бути представлений у вигляді трьох ізоформ (нейрональна — nNOS I, індукбельна — iNOS II та ендотеліальна — eNOS III). Ці ферменти експресуються як продукти різних генів у трьох окремих хромосомах. Нейрональна та ендотеліальна NOS — конститутивні форми, а індукбельна NOS синтезується у клітині лише після впливу на неї імуномодуючих або прозапальних факторів. NO-синтази — багатофункціональні ферменти. В умовах нестачі основного субстрату — L-аргініну — фермент починає відновлювати кисень до супероксидного аніон-радикала ($O_2^{\cdot-}$) та перекису водню. Більшість типів клітин організму людини мають у своєму складі одну або кілька ізоформ NO-синтази. При використанні вестерну блотингу та методу флуоресцентної імуноцитохімії було виявлено ендотеліальну конститутивну й індукбельну ізоформи цього ферменту у тромбоцитах людини [7].

Рівень експресії, регуляція активності та функціональна роль кожної ізоформи NOS у різних тканинах і біологічних процесах є предметом актив-

них досліджень. Синтез NO є регульованим процесом і може гальмуватися різними аналогами L-аргініну, які є конкурентними інгібіторами NOS. Аміногуанідин є селективним інгібітором iNOS, а такі структурні аналоги аргініну, як N^ω-нітро-монометил-L-аргінін (L-NMMA) та N^ω-нітро-L-аргінін-метиловий ефір (L-NAME) здатні пригнічувати продукцію NO обома ізоферментами.

Мета даної роботи — дослідження впливу L-аргініну та інгібіторів NO-синтази на морфофункціональний стан тромбоцитів за умов інсулінозалежного цукрового діабету.

Матеріали та методи дослідження

Вплив L-аргініну, L-NMMA, L-NAME та AG на морфофункціональний стан тромбоцитів оцінювали *in vitro* — при інкубації периферичної крові людей з цими речовинами та *in vivo* — при введенні цих речовин *per os* з питною водою щурам.

Взяття крові проводили зранку (до прийому інсуліну та їжі) у силіконізовані кінчні центрифужні пробірки. Кров змішували з 1,5 од/мл апірази („Sigma gradeV”) з антикоагулянтном, в якості якого використовували 3,8%-й розчин цитрату натрію у співвідношенні 9:1.

У дослідженнях *in vitro* пробірки інкубувалися 10 хв при 37 °C з L-аргініном — субстратом досліджуваного ферменту, а також з інгібіторами: з L-NMMA, L-NAME та з аміногуанідином. Кінцева концентрація всіх речовин, використаних для інкубації, становить 10 мкМ.

В експериментах *in vivo* інсулінозалежний цукровий діабет спричинювали введенням щурам стрептозоточину дозою 70 мг на 1 кг маси тіла. Починаючи з моменту введення стрептозоточину, тваринам *per os* вводилися досліджувані ре-

човини з питною водою: L-аргінін концентрацією 1,25 г/л протягом 14 днів; L-NMMA та L-NAME — концентрацією 70 мг/л протягом 14 днів; AG — концентрацією 1 г/л протягом 30 днів. Дослідження проводилися у таких групах: 1 — контроль (К); 2 — К + L-аргінін; 3 — К + L-NAME; 4 — К + L-NMMA; 5 — К + AG; 6 — діабет (Д); 7 — Д + L-аргінін; 8 — Д + L-NAME; 9 — Д + L-NMMA; 10 — Д + AG.

Для отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, кров центрифугували протягом 10 хв при 500 g. Зі збагаченої тромбоцитами плазми відбирали аліквоту для дослідження агрегаційної здатності кров'яних пластинок, а решту перенесли в іншу силіконізовану пробірку і центрифугували протягом 20 хв при 4000 g для отримання осаду тромбоцитів.

Дослідження агрегації тромбоцитів виконували на лазерному аналізаторі «Біола» (Росія), індуктор агрегації — АДФ (5 мкМ). Активність NO-синтази опосередковано контролювали за вмістом кінцевих продуктів обміну NO: нітритів за методом Гріса [8], нітратів за методом Коза [8]. Глікозильований гемоглобін визначали колориметричним методом [9]. Дослідження ультратонкої структури тромбоцитів виконували за методом трансмісійної електронної мікроскопії на зрізах за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-100. Виділення, відмивання та фіксацію тромбоцитів для електронної мікроскопії виконували за методикою Васильєвої і Баркагана [10]. Концентрацію глюкози визначали глюкозооксидазним методом [11].

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 подано досліджені *in vitro* зведені показники агрегаційної здатності тромбоцитів та суми вмісту кінцевих

Зміни досліджуваних показників *in vitro* при інкубації периферичної крові людей з L-аргініном, L-NMMA, L-NAME й аміногуанідином в нормі і при цукровому діабеті I типу, $M \pm m$, $n=11$

| Групи | Показники | | |
|------------|--|-------------------------------|---------------------|
| | $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, мкМ/л | Ступінь агрегації, ум. од. | Час агрегації, с |
| К | 18,7±0,8 | 23,9±2,5 | 220,1±20,4 |
| К + L-арг | 25,9±2,5* | 9,7±0,9* | 100,5±10,0* |
| К + L-NAME | 15,6±1,1* | 59,4±1,5* | 144,0±15,0* |
| К + L-NMMA | 13,4±1,1* | 57,1±2,4* | 150,0±12,0* |
| К + AG | 19,7±1,2 | 20,3±1,15 | 118,3±10,0* |
| Д | 29,7±2,9* | 45,8±2,5* | 54,0±5,0* |
| Д + L-арг | 34,4±1,5** | 39,4±2,1** | 80,0±7,0** |
| Д + L-NAME | 18,4±1,1** | 64,1±1,1** | 66,5±6,0** |
| Д + L-NMMA | 20,7±1,2** | 65,2±1,5** | 120,0±8,0** |
| Д + AG | 26,9±1,3** | 43,5±1,2 | 43,5±1,5** |

Примітка. * — Відмінності вірогідні порівняно з контролем, $P < 0,05$; ** — відмінності вірогідні порівняно із діабетом I типу, $P < 0,05$.

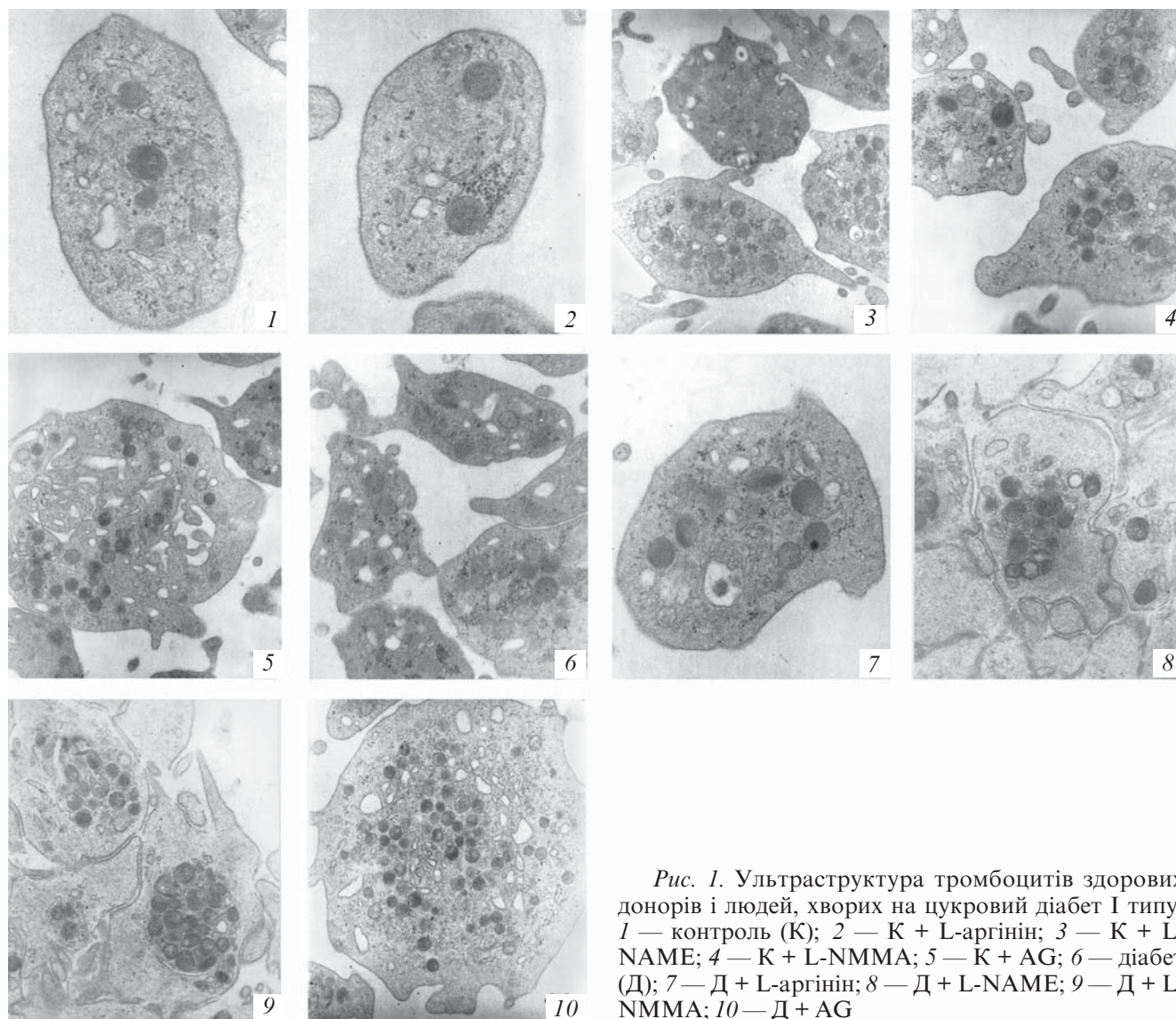


Рис. 1. Ультраструктура тромбоцитів здорових донорів і людей, хворих на цукровий діабет I типу: 1 — контроль (К); 2 — К + L-аргінін; 3 — К + L-NAME; 4 — К + L-NMMA; 5 — К + AG; 6 — діабет (Д); 7 — Д + L-аргінін; 8 — Д + L-NAME; 9 — Д + L-NMMA; 10 — Д + AG

лази, утворюючи комплекс — «нітрозил-гем», який є активатором цього ферменту. У тромбоцитах цГМФ знижує концентрацію іонів кальцію, що, власне, і є сигналом до дезагрегації кров'яних пластинок. Інкубація з L-NMMA та L-NAME спричинює пригнічення синтезу оксиду азоту і внаслідок цього підвищує агрегаційну здатність тромбоцитів, при цьому реєструється вірогідне зниження вмісту кінцевих продуктів метаболізму NO. Той факт, що AG не підвищував агрегації кров'яних пластинок, свідчить, що нами інгібувалася лише ендотеліальна конститутивна ізоформа NOS, а iNOS не бере участі у регуляції морфофункціонального стану тромбоцитів у нормі.

Подібна динаміка змін досліджуваних показників спостерігалася і після інкубації крові хворих на ЦД I типу, але зниження агрегаційної здатності тромбоцитів після інкубації з L-аргініном було не таким стрімким, як у здорових донорів. Незначний дезагрегуючий вплив AG на кров'яні пластинки як у нормі, так і за умов ЦД I типу *in vitro* може бути зумовлений специфічною взаємодією цієї речовини, яка характеризується різнонаправленою дією, з рецепторним апаратом тромбоцитів. На рис. 1 подано результати досліджень ультраструктури кров'яних пластинок у всіх досліджуваних групах.

Наступним етапом наших досліджень були експерименти із введенням досліджуваних речовин *per os* контрольним тваринам і на фоні стрептозотозинного діабету (табл. 2, рис. 2). У нормі введення L-аргініну здійснює свій коригувальний вплив: знижується агрегаційна здатність тромбоцитів і збільшується час агрегації. Підтвердженням дії конкурентних інгібіторів у контрольній групі тварин є вірогідне зниження

продукції оксиду азоту, що відповідно призводило до зростання агрегації тромбоцитів більше ніж удвічі і до скорочення часу агрегації порівняно з контролем. Незначне інгібування продукції NO аміногуанідом свідчить про невеликий вклад iNOS у здійснення фізіологічної регуляторної функції цією ізоформою у нормі.

При введенні L-аргініну, L-NMMA та L-NAME тваринам із експериментальним діабетом ми не спостерігали яскраво вираженого регуляторного впливу NO на агрегаційну здатність тромбоцитів. Основний і вирішальний внесок у продукцію NO за умов інсулінозалежного цукрового діабету має аміногуанідинозалежний синтез оксиду азоту, тобто синтез за участі iNOS. Слід зазначити, що при введенні L-аргініну відчутно зростає рівень глюкози у крові тварин, тобто тяжчав їх патологічний стан. Електронограма тромбоцитів цієї досліджуваної групи (рис. 2, 7) наочно демонструє значні ушкодження кров'яних пластинок. Введення AG знижувало рівень глюкози в крові та вміст глікозильованого гемоглобіну за рахунок пригнічення неферментативного глікозилювання білків, що, безперечно, має протекторний вплив на весь організм за умов даної патології.

Отримані дані, на нашу думку, свідчать не просто про зміну рівня продукції NO у тромбоцитах, а про перерозподіл внеску у цей синтез різних ізоформ NOS при інсулінозалежному ЦД, а також про зміну шляху його утилізації.

У нормі основну роль у продукції NO відіграє eNOS. Це кальцій-кальмодулін (Ca^{2+} -CaM)-залежна ізоформа, котрій притаманна фізіологічно-регуляторна функція, яку вона здійснює через продукцію помірних кількостей оксиду азоту (пікомолі). За умов гіперглікемії, яка супроводжує

ЦД, глікозилювання CaM є однією з причин зниження активності eNOS. Додатковим фактором зниження активності цього ферменту є розвиток гіпоксичного стану, властивого для ЦД, оскільки утворення оксиду азоту з L-аргініну за участі цієї ізоформи відбувається у присутності кисню.

У наших попередніх роботах показано, що у тромбоцитах за умов ЦД I типу відбувається значне посилення експресії iNOS [12; 13]. Індуцибельній ізоформі NO-синтази властива висока продуктивність оксиду азоту (наномолі), а також O_2^- . Взаємодія цих двох радикалів призводить до утворення нового, потужного оксиданта — пероксинітриту (ONOO-), і таким чином виключається сигнальна функція нестійкого оксиду азоту. В нормі нейтралізація ONOO- відбувається завдяки зв'язуванню його з тіолвмісними сполуками, такими як глутатіон. При цукровому діабеті вміст глутатіону в тромбоцитах знижується. Оскільки пероксинітрит є високореактивною сполукою, він бере участь у внутрішньотромбоцитарних ушкодженнях білків, плазматичних мембран, ДНК, порушуючи тим самим функцію кров'яних пластинок. При патологічній гіпергенерації NO-імовірність утворення ONOO- збільшується через те, що оксид азоту — це єдина молекула, яка конкурує із супероксиддисмутазою (СОД) за O_2^- . Відомо, що активність СОД при інсулінозалежному ЦД зменшується. У цих умовах NO з фактора регуляції перетворюється у ланку патогенезу.

Таким чином, у наших дослідженнях показано, що інгібітори NO-синтази не виявляють антиагрегаційного впливу на кров'яні пластинки, але мають протекторний вплив на структуру тромбоцитів за умов інсулінозалежного ЦД. Найбільш яскраво протекторну дію виявляв AG. Вплив L-аргініну мав проти-

Зміни досліджуваних показників *in vivo* при введенні L-аргініну, L-NMMA, L-NAME й аміногуанідину щурам у нормі і при стрептозоточиновому діабеті, $M \pm m$, $n=14$

| Групи | Показники | | | | |
|------------|--|--------------------|-------------------------------|---------------------|------------------------------------|
| | $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, мкМ/л | Вміст Hb A1c, % | Ступінь агрегації, ум. од. | Час агрегації, с | Рівень глюкози в крові, ммоль/л |
| К | 23,25±0,45 | 4,53±0,05 | 24,80±0,42 | 192,5±5,4 | 5,6±0,5 |
| К + L-арг | 27,42±0,51* | 4,47±0,11 | 21,16±0,30* | 206,75±9,40* | 5,8±0,6 |
| К + L-NAME | 19,65±0,44* | 4,60±0,12 | 50,46±0,7* | 51,2±4,3* | 6,9±0,7* |
| К + L-NMMA | 14,53±0,62* | 4,39±0,23 | 48,70±0,23* | 48,5±3,4* | 5,8±0,4 |
| К + AG | 21,70±0,51 | 4,49±0,07 | 30,8±1,2* | 120,3±6,8* | 5,16±0,9 |
| Д | 32,6±0,6* | 8,81±0,41* | 61,7±1,5* | 62,3±3,2* | 12,5±0,5* |
| Д + L-арг | 29,3±0,4** | 9,92±0,63** | 55,4±1,2** | 89,5±4,1** | 14,2±1,1** |
| Д + L-NAME | 13,5±0,7** | 8,01±0,47 | 58,2±0,9 | 49,8±2,2** | 12,2±0,4 |
| Д + L-NMMA | 10,7±0,6** | 7,92±0,39 | 59,5±1,1 | 43,1±2,1** | 11,9±0,5 |
| Д + AG | 24,8±0,8** | 6,03±0,28** | 67,6±1,5** | 46,4±4,2** | 8,6±0,4** |

Примітка. * — Відмінності вірогідні порівняно з контролем, $P < 0,05$; ** — відмінності вірогідні порівняно із стрептозоточиновим діабетом, $P < 0,05$.

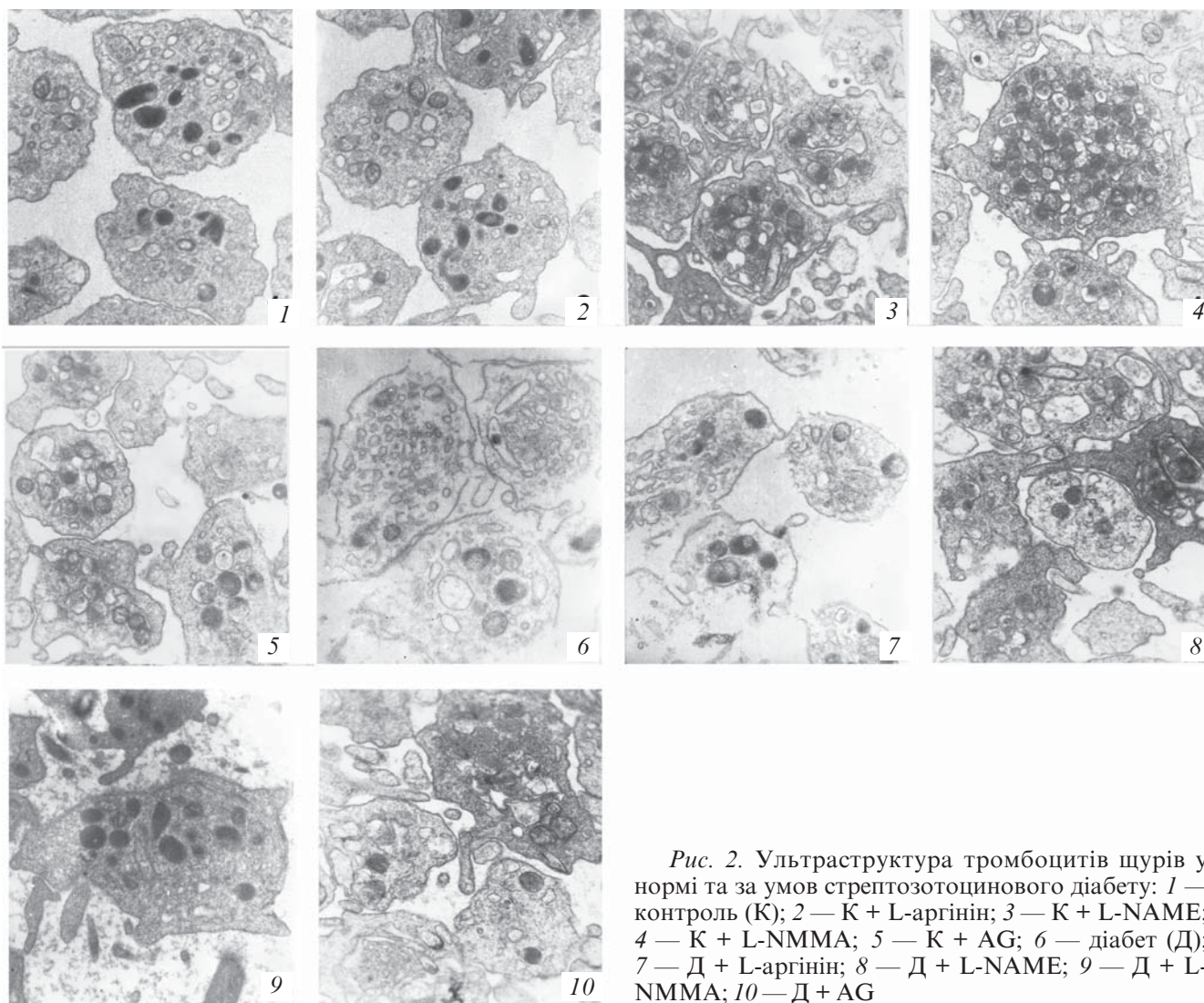


Рис. 2. Ультраструктура тромбоцитів щурів у нормі та за умов стрептозоточинового діабету: 1 — контроль (К); 2 — К + L-аргінін; 3 — К + L-NAME; 4 — К + L-NMMA; 5 — К + AG; 6 — діабет (Д); 7 — Д + L-аргінін; 8 — Д + L-NAME; 9 — Д + L-NMMA; 10 — Д + AG

лежну спрямованість: він характеризувався зниженням агрегаційної здатності тромбоцитів, але мав посилюючу

патологічну дію на структуру цих клітин за рахунок підвищення продукції NO індуцибельною ізоформою NO-синтази.

ЛІТЕРАТУРА

1. Parving H-H. Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic factors and treatment // Diabetologia. — 1998. Vol. 41. — P. 745-759.

2. Furth A. J. Glycated proteins in diabetes // Brit. J. Biomed. Sci. — 1997. — Vol. 54. — P. 192-200.

3. Aminoguanidine ameliorates over-expression of prosclerotic growth factors and collagen deposition in experimental diabetic nephropathy / D. J. Kelly, R. E. Gilbert, A. J. Cox et al. // Brit. J. Biomed. Sci. — 2001. — Vol. 12. — P. 2098-2107.

4. Kern T. S., Engerman R. L. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 1636-1642.

5. Effect of aminoguanidine on erythrocyte lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in experimental diabetes / K. Z. Kedziora-Kornatowska, M. Luciak, J. Laszczuk, W. Pawlak et al. // Clin Chem. Lab. Med. — 1998. — N 36 (10). — P. 771-775.

6. Малкоц А. В., Майданник В. Г., Курбанова Э. Г. Физиологическая роль оксида азота в организме // Нефрология и диализ. — 2000. — Т. 2. — № 1-2. — С. 56-64.

7. Chen L. Y., Mehta J. L. Further evidence of the presence of constitutive and inducible nitric oxide synthase isoforms in human platelets // Cardiovasc. Pharmacol. — 1996. — N 27. — P. 154-158.

8. Фотосинтез и биопродуктивность: методы определения / Под ред. А. Т. Мокроносова. — М.: ВО «Агропромиздат», 1989. — 460 с.

9. Monsour A., Perry C. A. Hemoglobin autooxidation at physiological concentration // Hemoglobin — 1987. — Vol. 11, N 4. — P. 353-371.

10. Васильева Е. Ю., Баркаган З. С. Исследование морфологии тромбоци-

тов при помощи сканирующей электронной микроскопии // Лаб. дело. — 1982. — № 6. — С. 26-30.

11. Вплив нікотинаміду на процеси глікозилювання гемоглобіну при стрептозотозинному діабеті / В. А. Бурда, М. М. Великий, І. Г. Обросова та ін. // Вісн. Львів. нац. ун-ту. Сер. біол. — 1994. — № 23. — С. 104-109.

12. Дослідження ультраструктури тромбоцитів при інсулінозалежному цукровому діабеті / М. В. Зарицька, Н. О. Сибірня, О. Р. Кулачковський та ін. // Експер. та клін. фізіол. і біохім. — 2002. — № 2. — С. 83-86.

13. Сибірня Н. О., Вовк О. І., Дробот Л. Б. Роль фосфатидилінозит-3-кінази та індукційної NO-синтази у регуляції морфофункціонального стану тромбоцитів при інсулінозалежному цукровому діабеті // Вісн. Львів. нац. ун-ту. — 2003. — № 34. — С. 41-46.

УДК 616.379-008.64-07:616.155.2-008.1-07

Н. О. Сибірня, О. Р. Кулачковський

ВПЛИВ L-АРГІНІНУ ТА ІНГІБОРИВ NO-СИНТАЗИ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТРОМБОЦИТІВ ПРИ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Досліджено вплив L-аргінину — основного субстрату NO-синтази, N^w-нітро-монометил-L-аргінину (L-NMMA) та N^w-нітро-L-аргінин-метилового ефіру (L-NAME) — не-селективних інгібіторів усіх ізоферментів NO-синтази, а також селективного інгібітора індукційної ізоформи — аміногуанідину — на агрегаційну здатність і ультра-тонку структуру тромбоцитів у досліді *in vitro* та *in vivo* у нормі та при цукровому діабеті. Показано, що анти-агрегаційний вплив L-аргінину виявляється більшою мірою *in vitro*. Відмічено протекторний вплив AG на структуру тромбоцитів при інсулінозалежному цукровому діабеті.

Ключові слова: тромбоцити, NO-синтаза, агрегація, структура, інсулінозалежний цукровий діабет.

UDC 616.379-008.64-07:616.155.2-008.1-07

N. O. Sybirna, O. R. Kulachkovsky

THE EFFECT OF L-ARGININE AND NO-SYNTHASE INHIBITORS ON THE MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF PLATELETS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

The effect of L-arginine, the main substrate of NO synthase, N^w-nitro-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) and N^w-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) — the non-selective inhibitors of all NO-synthase isozymes, as well as selective inhibitor of the inducible form, aminoguanidine, on aggregation and ultrastructural characteristics of the platelets *in vitro* and *in vivo* were studied in the normal state and in diabetes mellitus. The anti-aggregation effect of L-arginine was found to be stronger *in vitro*. The protective effect of aminoguanidine on the platelet structure under insulin-dependent diabetes mellitus was observed.

Key words: platelets, NO-synthase, aggregation, structure, insulin-dependent diabetes mellitus.

УДК 616.72-007.24-92-085

О. В. Пішак, д-р мед. наук, проф., О. П. Пірожок

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ДОБОВУ ОРГАНІЗАЦІЮ ФАКТОРІВ ПРО- І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Важливим аспектом дії ліків нині вважають їх здатність покращувати перш за все якість життя хворих. Остеоартроз (ОА) є хронічною невпинно прогресуючою патологією [9], що супроводжується порушенням самопочуття хворих, часто стійким до застосованої

терапії [1; 8]. Вартість сучасних вискоєфективних медикаментів для патогенетичного припинення деструкції хряща досить значна. Тому використовують відомі ліки із низькою вартістю та здатністю полегшувати страждання хворих, які не мають побічних

ефектів. Це зумовило дослідження доцільності їх використання у клініці внутрішніх хвороб [6].

Доведено, що вільнорадикальні процеси ушкодження посідають чільне місце у патогенезі ОА [3]. Дослідження вчених останніх років показали,

що одним із найпотужніших природних антиоксидантів є мелатонін (МТ). Цей ефект обумовлений особливістю будови молекули МТ, внаслідок чого він «захоплює» (скавенджує) [10] та знешкоджує пероксид водню (H_2O_2) та OH^- [4]. На користь застосування МТ у ревматології при остеоартрозі свідчить виникнення захворювання після 40 років, коли рівень МТ фізіологічно значно зменшений [5]; кореляція розвитку ОА з фізичним навантаженням, при якому МТ нівелює надлишок прооксидантних факторів; виражені вікові порушення рівня прооксидантних та антиоксидантних факторів; здатність запобігати розвитку естрогендефіцитного та вікозалежного остеопорозу та сприяти відновному ремоделюванню кістки [7; 8].

Мета нашого дослідження — вивчення добової організації параметрів анти- і прооксидантної систем у хворих на ОА та оцінка терапевтичної ефективності стандартного лікування з урахуванням хронобіологічного аспекту й порівняння результатів з аналогічними, отриманими при використанні в комплексному лікуванні МТ [3].

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 20 хворих на ОА. Діагноз визначали на підставі критеріїв Американської ревматологічної асоціації (1990) [2]. У жодного хворого не було ознак синовіту, супровідної гастроентерологічної, нефрологічної, легеневої патології у стадії загострення, субта декомпенсованої серцевої патології. Серед хворих переважали особи жіночої статі (19:1). Вік пацієнтів становив ($53,3 \pm 1,5$) року. Для порівняння використовували дані, отримані при обстеженні 10 практично здорових осіб, зіставлюваних за віком і статтю.

На початку спостереження всі пацієнти були розподілені на дві групи. Кожна група

включала по 10 осіб. Перша — група порівняння, до якої увійшли хворі, котрі отримували стандартне лікування (СЛ) в обсязі базисної терапії [9], що включало нестероїдні протизапальні препарати НПЗП (диклофенак або німесулід) звичайними терапевтичними дозами, хондропротектор алфлутоп по 1 мл внутрішньом'язово глибоко один раз на добу (10 ін'єкцій), масаж та місцеві засоби (фастум-гель, долгіт-крем тощо).

Другу, основну групу, становили пацієнти, яким додатково після 22.00 призначали мелатонін дозою 50 мкг/кг маси тіла.

Для виконання біохімічних досліджень у хворих брали 7–8 мл крові з ліктьової вени з 4-годинним інтервалом (6 разів на добу) у перший день перебування у стаціонарі та після закінчення 10-денного курсу лікування (на 11–12-ту добу). Оцінено активність каталази, рівень відновленого глутатіону (ВГ), малонового альдегіду (МА), вільнорадикальної модифікації білка (ВМБ). Усі дослідження виконано за стандартними біохімічними методиками. Результати оцінено з використанням Косинор-аналізу та статистично.

Результати дослідження та їх обговорення

У пацієнтів, хворих на остеоартроз, до лікування ритм ВГ втрачав добову залежність порівняно з контролем. Мезор зростав в 1,3 разу, тимчасом як вірогідних змін амплітуди не відмічалось. Максимальні значення виявляли у ранковий (6.00) та вечірній час (18.00). Наприкінці спостереження при стандартному лікуванні зафіксовано помірне вірогідне зниження рівня ВГ (14,5 %) у вечірньо-нічний час порівняно із показниками у хворих на ОА до лікування і зростання його у період з 10.00 до 18.00. Мінімальні значення припадали на проміжок часу 22.00–6.00, що надавало ритму інверсного

характеру порівняно з контрольною групою. Середньодобовий вміст ВГ мав тенденцію до збільшення.

Включення МТ до комплексного лікування приводило до помірного (20,0 %) зростання вмісту ВГ о 2.00 і утримання його значення до 6.00, тобто до модифікації хроноритму так, що співвідношення максимумів у цей час нагадувало фізіологічне. Друге зростання вмісту ВГ, хоча й незначне, при застосуванні МТ реєстрували о 14.00. Середньодобове значення ВГ у цілому зменшувалося (рис. 1.)

У хворих на ОА до лікування значно збільшувалися амплітуда та мезор ритму активності каталази. Максимальні значення виявлено о 18.00, мінімальні — у передранковий час (6.00). Активність каталази при стандартному лікуванні зменшувалася в середньому на 25,0 % за добу, але нерівномірно. Вночі, з 22.00 до 6.00, її активність залишалася високою (85,2 % від вихідного рівня). За рахунок цього хроноритм каталазної активності втрачав свій синусоїдоподібний вигляд. За умови застосування МТ активність каталази зменшувалася на 23,8–60,0 % порівняно з вихідними даними. Вірогідне зниження активності в нічний час становило 30,4 %. Слід відмітити збіг максимальних і мінімальних значень активності каталази порівняно з контролем у часі (рис. 2).

У хворих на ОА значно зростав середньодобовий вміст МА, максимальні значення виявляли в першій половині доби (2.00–14.00). При лікуванні зміни вмісту МА нагадували аналогічні зміни вмісту каталази — вдень на фоні СЛ досягнуто значного (36,0–49,0 %) покращання, однак вночі така позитивна динаміка не була підтверджена статистично, а о 18.00 та 2.00 спостерігали вірогідне підвищення вмісту МА порівняно із вихідним рівнем

на 5,6 і 22,0 %, відповідно. За рахунок появи цих максимумів МА у зазначені години хроноритмологічна крива мала спотворений вигляд, віддалений від синусоїдного (рис. 3).

У хворих, які отримували МТ, крива МА зберігала структуру, що мала до початку лікування без часового зсуву мініфаз. Таке стало можливим завдяки відносно рівномірному зменшенню концентрації МА в крові впродовж доби (ступінь зменшення МА становив 31,0–41,0 %). Незначних змін зазнавав рівень продуктів ліпопероксидації о 14.00, формуючи максимум добової кривої, проте негативна динаміка не була зафіксована у жодній із точок. За розташуванням акрофази ритм МА після лікування із застосуванням МТ нагадував криву, що характеризувала вміст ВГ, та виявляв

інверсію о 14.00 відносно активності каталази.

Результати оцінки ВМБ характеризувалися різницею між характером добової кривої у хворих на ОА порівняно із контролем, котра полягала у спотворенні за рахунок вірогідного підвищення рівня ВМБ о 6.00.

Ритм продуктів ВМБ за СЛ зберігав співвідношення максимальних та мінімальних значень, які виявлено до початку лікування, причому більш суттєві зміни їх вмісту спостерігали у вечірній період о 6.00, незважаючи на деяке покращання (9,9 %), та о 18.00. У цілому мезор ритму становив 80,6 % від вихідного, вірогідно перевищуючи контрольні значення в 1,5 разу.

При використанні МТ загальний вигляд хронограми вмісту продуктів ВМБ набув вигляду синусоїди. Мезор рит-

му вірогідно суттєво зменшився. На завершення лікування рівень ВМБ не перевищував значень групи контролю. Особливістю динаміки цього показника було те, що вміст продуктів ВМБ вірогідно став мінімальним до початку терапії, тобто о 6.00 та 14.00 (години максимумів). Максимум ритму припадав на 10.00, однак величина параметра о цій годині не перевищувала аналогічної до початку лікування (рис. 4).

Слід відмітити, що 14.00 є часом мінімальної резистентності для хворих на ОА, оскільки саме в цей час у них спостерігається максимальна активність ПОЛ, ВМБ і мінімальний вміст антиоксидантів.

У цілому, висока активність каталази і підвищений вміст ВГ є свідченням того, що на I–II стадіях розвитку ОА ще не відбулося виснаження захисних ресурсів організму, а навпаки, спостерігається їх компенсаторна гіперактивність [5].

За результатами проведеного лікування було встановлено, що СЛ хоча і приводило у більшості часових координат до покращання досліджуваних параметрів, виявляло меншу активність щодо факторів, які є маркерами вільнорадикальних процесів. Зокрема, при аналізі рівня МА встановлено, що вдень СЛ мало значну активність щодо пригнічення процесів ПОЛ, а ввечері, за принципом зворотного зв'язку, відбувалася не лише реактивація, але й збільшення параметрів, отриманих до початку лікування. Недостатній вплив на вільнорадикальні ушкоджуючі процеси вночі та у передранковий час підтвердив аналіз ритму ВМБ, що виявив збереження патологічного максимуму в цей час.

Про недостатній вплив на зазначені процеси свідчила динаміка вмісту й активності факторів антиоксидантного захисту. При задовільному процесі відновлення функцій та зниження генерації активних форм кис-

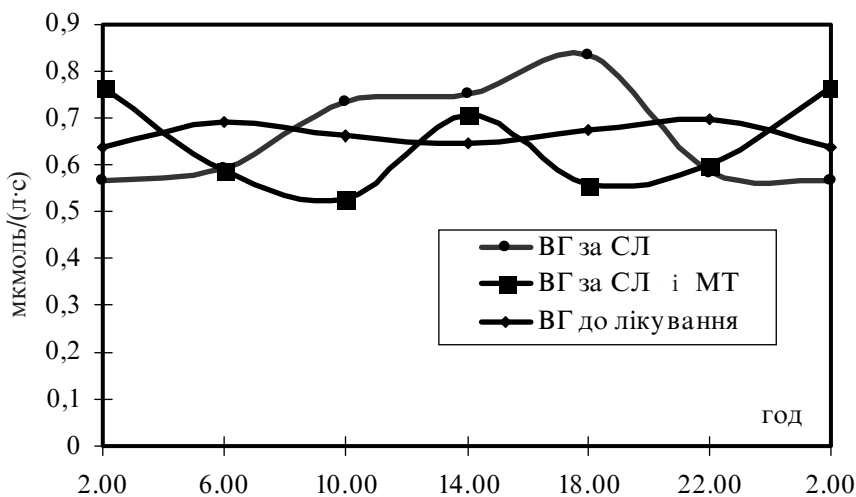


Рис. 1. Динаміка рівня відновленого глутатіону у хворих на остеоартроз після лікування

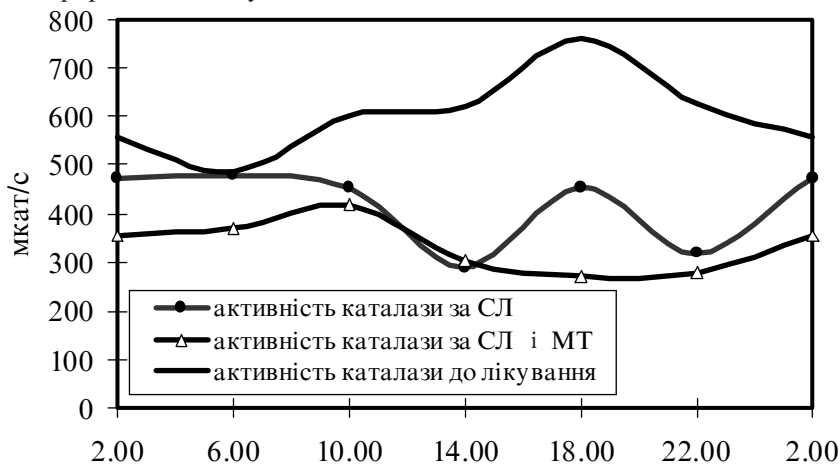


Рис. 2. Активність каталази після лікування хворих на остеоартроз

ню потреба у згаданих факторах знижується, що є причиною зменшення їх продукції. Хоча активність каталази суттєво знижувалася при СЛ, рівень ВГ зростав, що доводить продовження перебігу альтерації в уражених органах.

Застосування МТ у комплексному лікуванні хворих на ОА мало свої відмінності як щодо ступеня вираженості змін, так і щодо структури біоритмів функцій після завершення терапії. Так, було встановлене рівномірне значне зниження рівня МА та ВМБ впродовж доби (значення наближалися до контрольних). За цих умов максимальні рівні цих параметрів відмічали о 14.00, тобто в період, доступний терапевтичному додатковому управлінню без створення незручностей для хворого (наприклад, додаткового прийому медикаментів у нічний час). Ефективність МТ підтверджена нормалізацією показників активності каталази та вмісту ВГ — останній зростав одразу після прийому МТ, підтверджуючи таким чином його антиоксидантні властивості (здатність збільшувати синтез факторів утворення антиоксидантних сполук).

Середньодобові рівні антиоксидантів вірогідно знижувалися при застосуванні МТ, підтверджуючи відсутність потреби в них після терапевтичного курсу.

Висновки

1. Встановлено, що призначення стандартного лікування пацієнтам із остеоартрозом є ефективним вдень і призводить до реактивації вільнорадикального ушкодження вночі, а це в свою чергу потребує додаткового використання медикаментів, створюючи незручності для хворого і лікаря.

2. Застосування мелатоніну в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз виявляє помірні антиоксидантні властивості, а також визначає добову організацію перебігу вільнорадикальних процесів так, що максимальна їх активність зміщується на денний час, стаючи доступною для терапевтичного керування в зручні для лікаря і пацієнта години.

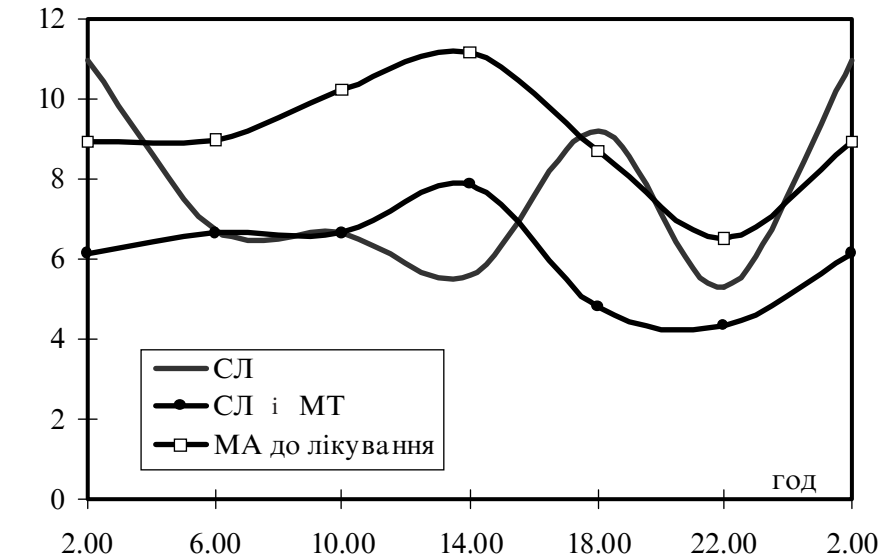


Рис. 3. Рівень малонового альдегіду у хворих на остеоартроз після лікування

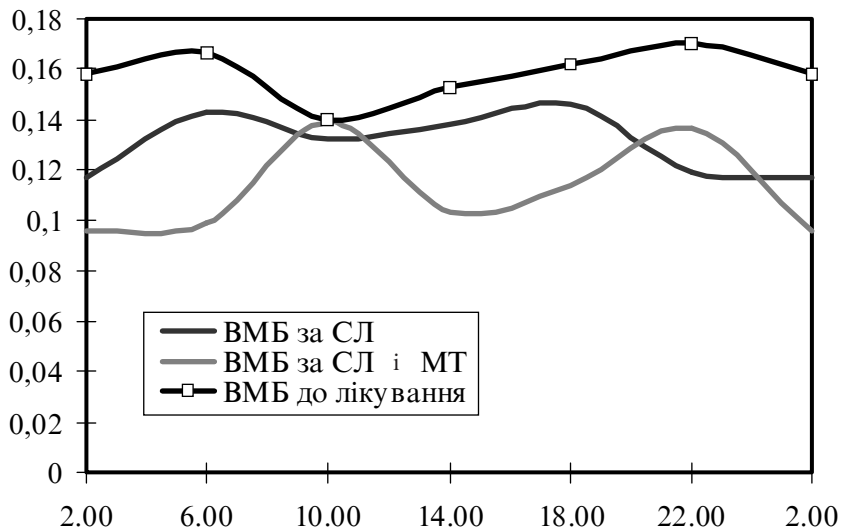


Рис. 4. Рівень продуктів вільнорадикальної модифікації білка у хворих на остеоартроз

3. Зважаючи на отримані результати і дані літератури, перспективним при остеоартрозі можна вважати дослідження впливу комплексного лікування з використанням мелатоніну на метаболізм сполучної тканини та кісткову ремоделювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. Н., Борткевич О. П. Остеоартроз: Практ. рук. — К.: Морион, 2003. — 448 с.

2. Коваленко В. Н., Шуба Н. М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. — К.: КомПолиС., 2001. — 123 с.

3. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. Хронобиология и хрономедицина. — М.: Триада-Х, 2000. — 488 с.

4. Мецишен І. Ф., Пішак В. П., Заморський І. І. Мелатонін: обмін та механізм дії // Буков. мед. вісн. — 2001. — Т. 5, № 2. — С. 4-11.

5. Rhythmic variations in pain, stiffness, and manual dexterity in hand osteoarthritis / N. Bellamy, R. B. Sothorn, J. Campbell, W. W. Buchanan // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — N 61. — P. 1075-1080.

6. Moore R. A. The hidden costs of arthritis treatment and the cost of new therapy — the burden of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. — Rheumatology (Oxford). — 2002. — N 41. — P. 7-15.

7. *Melatonin stimulates proliferation and type I collagen synthesis in human bone cells in vitro* / O. Nakade, H. Koyama, H. Arij, A. Yajima, T. Kaku // *Pineal Res.* — 1999, Sep. — Vol. 27 (2). — P. 106-110.

8. *The relationship between the daily profile of chosen biochemical markers of bone metabolism and melatonin and*

other hormone secretion in rats under physiological conditions / Z. Ostrowska, B. Kos-Kudla, B. Marek, D. Kajdaniuk, N. Ciesielska-Kopacz // *Neuroendocrinol. Lett.* — 2002, Oct. — Dec. — Vol. 23 (5-6). — P. 417-425.

9. *EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing*

Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) / A. Pendleton, N. Arden, M. Dougados et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — Vol. 59. — P. 936-944.

10. *Zhou X.-H., Li J.-C. Влияние мелатонина на свободные радикалы и механизм его действия* // *Zhongguo yaolixue tongbao.* — 1999. — N 1. — P. 24-27.

УДК 616.72-007.24-92-085

О. В. Пішак, О. П. Пірожок

ВПЛИВ МЕЛАТОНИНУ НА ДОБОВУ ОРГАНІЗАЦІЮ ФАКТОРІВ ПРО- І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Оцінено застосування мелатоніну в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз. Встановлено, що дана терапія виявляє значну ефективність у вечірні години та порівняно із терапевтичними схемами полегшує терапевтичне керування перебігом вільнорадикальних процесів в організмі.

Ключові слова: остеоартроз, мелатонін, добовий ритм, анти- і прооксиданти, стандартні терапевтичні схеми.

UDC 616.72-007.24-92-085

O. V. Pishak, O. P. Pirozhok

INFLUENCE OF MELATONIN ON PRO- AND ANTI-OXIDANT FACTORS CIRCADIAN ORGANIZATION IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

Evaluation of melatonin administration in complex treatment of patients with osteoarthritis was performed. Considerable effectiveness of above-mentioned therapy at night-time and improvement of free-radical processes therapeutic management were proven.

Key words: osteoarthritis, melatonin, circadian rhythm, pro- and antioxidants, standard therapeutic schemes.

УДК 616-089:616.12-008.331.1:612.15

О. В. Бесяков, *д-р мед. наук*, М. В. Руденко, *канд. мед. наук*,
Ю. В. Грубнік, *д-р мед. наук*, О. О. Свірський, *д-р мед. наук*,
П. І. Пустовойт, *канд. мед. наук*, О. В. Добруха

ЗМІНИ РЕГІОНАРНОГО КРОВООБІГУ В НАЙБЛИЖЧОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ ІЗ ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Одеський державний медичний університет

У післяопераційному періоді порушення регіонарного кровообігу зумовлені як погіршенням параметрів центральної гемодинаміки, так і вираженістю органічних змін в органах-мішенях. Додатковими факторами, які різко погіршують органний кровотік у хворих із недостатністю печінки, є портальна гіпертензія (ПГ) та ендотоксикація, а супровідна ішемічна хвороба серця (ІХС), яка часто трапляється при цьому, відіграє значну роль у рівні формування гіперфункції міокарда після операції [3; 6].

Хірургічні втручання з приводу гострих запальних процесів у черевній порожнині покращують наповнювання кров'ю печінки, частково знижують портальну гіпертензію та покращують венозний відтік від органів черевної порожнини [2; 5]. При цьому поліпшується також насосна функція серця. Тимчасом післяопераційні зміни кровотоку, які виникають одночасно в органах великого та малого кіл кровообігу, як правило, не пов'язані безпосередньо з основним хірургічним

захворюванням, оскільки при цьому має велике значення перерозподіл об'єму циркулюючої крові (ОЦК) [3]. А вже згадана ІХС як причина низького серцевого викиду (СВ) перешкоджає швидкому відновленню регіонарного кровотоку, спонукаючи до обов'язкової кардіальної терапії впродовж кількох днів (або й тижнів) [1; 3].

Отже, корекція ПГ є важливою ланкою нормалізації параметрів гемодинаміки в найближчому післяопераційному періоді [2; 4]. Така низка пато-

генетичних факторів детермінує складність у роботі анестезіолога і хірурга. Сьогодні для корекції портальної гіпертензії застосовуються пітуїтрин, нітрати та соматостатин. Однак вони не завжди приводять до покращання гемодинаміки через те, що не в усіх органах кровотік відновлюється одночасно і достатньо [3; 6].

Мета дослідження — вивчити зміни органного кровообігу й ефективність ізосорбиду динітрату (ізокет) у найближчому післяопераційному періоді у хворих із портальною гіпертензією і супровідною міокардіальною недостатністю на фоні вихідної ІХС.

Матеріали та методи дослідження

З-поміж 622 пацієнтів, оперованих з приводу гострого холецистититу, в 12 % випадків ($n=75$) відмічали супровідний хронічний гепатит (недостатність печінки), що було причиною виникнення портальної гіпертензії. З них у 43 хворих (І група) серцева недостатність була наслідком вираженої ендоінтоксикації (білірубін — 176 ± 29 ммоль/л). У 32 пацієнтів (II і III групи) хронічна серцева недостатність була обумовлена ІХС, що підтверджувалося низькими значеннями фракції вигнання (ФВ) $0,47-0,52$ од. Стан хворих оцінювався ASA-III. Тиск у *v. porta* реєстрували інтраопераційно пункційним способом на початку та в кінці операції за допомогою монітора МХ-01 (Росія).

Корекцію портальної гіпертензії розпочинали після премедикації перед початком наркозу. У хворих I (без ІХС) і II (з ІХС) груп застосовували пітуїтрин зі швидкістю введення 20 ОД/год (3 рази на добу), а у пацієнтів III групи (з ІХС) — ізосорбиду динітрат (ізокет) зі швидкістю введення 5 мг/год (в подальшому — 20 мг/добу).

Для вивчення насосної функції міокарда було використано методику тетраполярної реографії та ехокардіографії. Регіонарний кровообіг вивчали методом реоенцефалографії (РЕГ), реопульмонографії (РПГ) та реовазографії (РВГ) нижніх кінцівок [3]. Статистична обробка результатів виконана на IBM PC XT.

Результати дослідження та їх обговорення

До операції в усіх пацієнтів спостерігався низький серцевий індекс (СІ) — $(2,7\pm 0,2)$ л/(хв·м²) за ударного індексу (УІ) — (27 ± 3) мл/м², що могло вказувати на стан зниженої насосної функції міокарда і підтверджувалося низькими значеннями ФВ (табл. 1).

У хворих I групи вихідний тиск у портальній вені становив (309 ± 33) мм вод. ст. На початку і в кінці операції на фоні введення пітуїтрину відбувалося зменшення тиску в *v. portae* на 14 % — (266 ± 44) мм вод. ст., що сприяло, на нашу думку, зниженому наповнюванню печінки кров'ю і вважалось позитивним. Внаслідок інфузійного навантаження впродовж операції ОЦК зростав з 63 до 67 мл/кг.

Після операції за результатами РЕГ у 1-шу добу (табл. 2) спостерігалось зростання амплітуди систолічної хвилі (As) на 18,5 %, що могло свідчити про зростання мозкового кровотоку, ймовірно, внаслідок проведеної інфузійної терапії та реалізації механізму Старлінга. При цьому показник тонічного стану судинної стінки (ТСС) зріс вірогідно понад чверть (25,9 %) свого доопераційного рівня, чим, можливо, і детермінується нижчий від нормального рівень наповнювання кров'ю головного мозку, узгоджуючись із динамікою показників СВ і ФВ.

При цьому протягом 3 діб у 7 (16 %) хворих відмічалися

головний біль, запаморочення і нудота, для корекції чого застосовувалася додаткова медикаментозна корекція.

За результатами РВГ не виявлено змін наповнювання кров'ю нижніх кінцівок після операції порівняно з доопераційним рівнем. Значення As відповідали нормальним величинам (табл. 3). При цьому показники загального периферичного судинного опору (ЗПСО) були вищими від вихідного рівня впродовж 2 діб, що могло як вказувати на погіршення периферичного кровообігу, так і побічно свідчити про неефективну корекцію портальної гіпертензії.

Поряд з цим, результати РПГ свідчили про зменшення легеневого кровотоку. В 1-шу добу після операції As знижувалася на 16 %, що було обумовлено, мабуть, підвищенням тону легневих судин і підтверджувалося зростанням показника ТСС (табл. 4). Виявлені порушення наповнювання кров'ю легень свідчили про збільшене постнавантаження правого шлуночка, формуючи при цьому гіперфункцію останнього та утруднюючи легневий кровотік. Це було причиною, імовірно, стійкої тахікардії та помірного зниження сатурації крові киснем у всіх хворих. На 2-гу добу показники РПГ залишалися практично незмінними (див. табл. 4) порівняно з 1-ю післяопераційною добою, хоч і зростали вірогідно СІ та ФВ (див. табл. 1). У 4 пацієнтів відмічався біль ішемічного характеру за грудиною.

Таким чином, застосування пітуїтрину незначно знижує портальну гіпертензію, не сприяє стійкому наповнюванню мозку кров'ю при помірному зниженні кровотоку у легенях, що й спонукає до пошуку ефективніших засобів корекції портальної гіпертензії.

У хворих II групи ($n=14$) тиск у портальній вені сягав

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, $M \pm m$

| Показник | Група | До операції | Доба після операції | | Норма |
|---|-------|-------------|---------------------|--------------|-----------|
| | | | 1 | 2 | |
| ЧСС за хвилину | I | 83±9 | 94±7 | 92±3 | 73±2 |
| | II | 89±6 | 100±5 | 94±8 | |
| | III | 88±4 | 90±4 | 85±6 | |
| Артеріальний тиск середній, мм рт. ст. | I | 97±7 | 99±6 | 96±8 | 97±2 |
| | II | 98±4 | 97±5 | 94±4 | |
| | III | 99±6 | 92±6 | 94±7 | |
| Фракція вигнання, од. | I | 0,52±0,02 | 0,70±0,07* | 0,69±0,06* | 0,73±0,02 |
| | II | 0,47±0,02 | 0,60±0,03* | 0,62±0,04* | |
| | III | 0,48±0,02 | 0,69±0,07* | 0,70±0,08* | |
| Серцевий індекс, л/(хв·м ²) | I | 2,7±0,2 | 3,0±0,2 | 3,0±0,3 | 4,0±0,2 |
| | II | 2,6±0,3 | 2,8±0,2 | 2,8±0,2 | |
| | III | 2,5±0,2 | 3,0±0,3 | 3,1±0,2* | |
| ЗПСО, дин/(см·с ⁻⁵) | I | 1424,0±36,3 | 1522,0±32,9* | 1505,0±22,5* | 1252±43 |
| | II | 1561,0±18,3 | 1491,0±8,9* | 1420,0±19,1* | |
| | III | 1482,0±27,2 | 1302,0±14,1* | 1265,0±13,2* | |

Примітка. У табл. 1–4: *— відхилення показників від нормальних значень, $P < 0,05$.

(267±29) мм вод. ст., а в кінці операції на фоні введення пітуїтрину спостерігали порівняно незначне зменшення тиску в *v. portae* (на 19 %). При цьому очевидне погіршення показників органного кровотоку (за результатами РВГ, РЕГ та РПГ) і стійкий високий ЗПСО після операції при низьких СВ та ФВ примусили у

хворих із супровідною ІХС відмовитися від застосування пітуїтрину. В післяопераційному періоді у 5 хворих спостерігалися різка слабкість, головний біль, нудота та блювання, а у 2 ще й біль за грудиною ішемічного характеру.

Найкращі результати корекції портальної гіпертензії були у хворих III групи (n=18)

із застосуванням ізосорбїду динітрату (ізокет). Вихідний тиск у портальній вені становив (260±29) мм вод. ст. і до кінця операції знижувався на 27 %, що було ефективнішим, ніж у пацієнтів I та II груп, і до закінчення другої доби сприяло ефективному відновлюванню показників центральної гемодинаміки.

При вивченні органного кровообігу найбільш виражені зміни спостерігалися в малому колі кровообігу і в судинах нижніх кінцівок. В 1-шу добу після операції As на РПГ (див. табл. 4) зростала на 17 %, досягаючи нормальних величин при значному зниженні показника ТСС. Це побічно свідчило про збільшення наповнювання кров'ю легеневої артерії та зниження постнавантаження на правий шлуночок. Вершина реопульмонограми була загостреною, реографічні ознаки венозного застою не відмічалися. Впродовж 2 діб показники РПГ не змінювалися, що свідчило про покращання функції міокарда та підтверджувалося зростанням СВ та ФВ порівняно з доопераційними рівнями. При цьо-

Показники реоенцефалографії, $M \pm m$

Таблиця 2

| Показник | Група | До операції | Доба після операції | | Норма |
|---|-------|-------------|---------------------|--------------|-------------|
| | | | 1 | 2 | |
| Амплітуда систолічної хвилі As, Ом | I | 0,310±0,007 | 0,380±0,006* | 0,380±0,004* | 0,400±0,005 |
| | II | 0,370±0,004 | 0,370±0,001 | 0,380±0,002* | |
| | III | 0,380±0,004 | 0,410±0,002* | 0,400±0,003* | |
| Показник тонічного стану судинної стінки, % | I | 27,0±0,7 | 34,0±0,6* | 29,0±0,6* | 30,0±0,4 |
| | II | 33,0±0,5 | 34,0±0,7 | 31,0±0,5* | |
| | III | 31,0±0,4 | 24,0±0,4* | 23,0±0,6* | |

Таблиця 3

Показники реовазографії нижніх кінцівок, $M \pm m$

| Показник | Група | До операції | Доба після операції | | Норма |
|---|-------|-------------|---------------------|--------------|-------------|
| | | | 1 | 2 | |
| Амплітуда систолічної хвилі As, Ом | I | 0,034±0,001 | 0,037±0,003 | 0,035±0,003 | 0,036±0,002 |
| | II | 0,031±0,003 | 0,033±0,004 | 0,033±0,002 | |
| | III | 0,030±0,002 | 0,033±0,003 | 0,040±0,001* | |
| Показник тонічного стану судинної стінки, % | I | 20,0±0,1 | 21,0±0,2 | 20,0±0,2 | 21,0±0,3 |
| | II | 25,0±0,2 | 24,0±0,3 | 23,0±0,2* | |
| | III | 25,0±0,2 | 19,0±0,2* | 18,0±0,3* | |

Показники реопульмонографії, М±m

| Показники | Група | До операції | Доба після операції | | Норма |
|---|-------|-------------|---------------------|------------|-----------|
| | | | 1 | 2 | |
| Амплітуда систолічної хвилі As, Ом | I | 0,38±0,02 | 0,32±0,04 | 0,31±0,02* | 0,40±0,01 |
| | II | 0,35±0,03 | 0,39±0,05 | 0,36±0,04 | |
| | III | 0,35±0,02 | 0,41±0,04 | 0,42±0,02* | |
| Показник тонічного стану судинної стінки, % | I | 23,0±0,2 | 27,0±0,2 | 29,0±0,3* | 25,0±0,5 |
| | II | 28,0±0,4 | 26,0±0,2 | 27,0±0,3 | |
| | III | 28,0±0,3 | 21,0±0,3* | 20,0±0,4* | |

Висновки

1. У хворих із портальною гіпертензією перед операцією необхідно враховувати наявність ІХС і порушення органного кровообігу.

2. Застосування пітуїтрину у хворих із супровідною ІХС не приводить у найближчому післяопераційному періоді до відновлення показників центральної гемодинаміки і регіонарного наповнювання кров'ю.

3. Застосування ізосорбїду динітрату у хворих із вихідним низьким серцевим викидом і портальною гіпертензією найбільш ефективно відновлює регіонарний кровотік і функцію міокарда.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Беляков О. В.* Корекція гострої діастолічної дисфункції міокарда у

хворих з низьким серцевим індексом після резекції шлунка // *Одес. мед. журнал.* — 1999. — № 6. — С. 19-24.

2. *Ерамишанцев А. К.* Первичная внепеченочная портальная гипертензия и ее хирургическое лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1983. — 325 с.

3. *Селиваненко В. Т., Беляков А. В., Дюжиков А. А.* Гемодинамика и регионарный кровоток после коррегирующих операций. — РостИздат, 2000. — 399 с.

4. *Чалый А. Н., Зубарев П. Н., Котив Б. Н.* Левосторонняя портальная гипертензия // *Вест. хирургии.* — 1997. — № 6. — С. 65-69.

5. *Шерцингер А. Г., Ерамишанцев А. К., Лебезев В. М.* К вопросу о диагностике и консервативном лечении кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии.* — 1995. — Т. 5, № 2. — С. 65-68.

6. *Mahl T. C., Grossman R. G.* Pathophysiology of portal hypertension and variceal bleeding // *Surg. Clin. Amer.* — 1990. — Vol. 70, N 2. — P. 251-266.

му не було випадків тривалої післяопераційної гіпоксемії. І все ж у одного пацієнта в 1-шу добу констатовано ознаки стенокардії, які вдалося подолати у цю ж добу.

Аналіз кривих РЕГ (див. табл. 2) на 2-гу добу після операції свідчив про незмінність показників порівняно з вихідним рівнем і підтверджував нормальне наповнювання кров'ю судин головного мозку при нормальному ТСС. В 1-шу добу головний біль і нудота реєструвалися лише у 2 пацієнтів.

За результатами РВГ (див. табл. 3), в 1-шу добу As була близькою до нормальних значень, а на 2-гу добу перевищувала доопераційний рівень на 33 %. Показник ТСС також мав тенденцію до нормалізації, що підтверджувалося динамікою ЗПСО (див. табл. 1). Такі зміни органного кровообігу у великому колі побічно свідчили про сприятливі умови для портального кровотоку.

Таким чином, ізосорбїду динітрат (ізокет) при корекції портальної гіпертензії ефективно нормалізує регіонарний кровотік і сприяє адаптації міокарда в післяопераційному періоді у хворих із супровідною ІХС.

УДК 616-089:616.12-008.331.1:612.15

О. В. Беляков, М. В. Руденко, Ю. В. Грубнік, О. О. Свірський, П. І. Пустовойт, О. В. Добруха

ЗМІНИ РЕГІОНАРНОГО КРОВООБІГУ В НАЙБЛИЖЧОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ ІЗ ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

У післяопераційному періоді стан регіонарного кровообігу зумовлений недостатньою функцією міокарда й органічними змінами в органах-мішенях. При цьому важливою ланкою консервативної терапії є корекція портальної гіпертензії (ПГ). Ізосорбїд динітрат (ізокет), що використовується для цього, ефективно знижує рівень ПГ, що супроводжується покращанням органного кровообігу та функції міокарда. Зазначені післяопераційні зміни особливо важливо враховувати у хірургічних хворих із вихідною ІХС.

Ключові слова: регіонарний кровообіг, портальна гіпертензія, найближчий післяопераційний період.

UDC 616-089:616.12-008.331.1:612.15

O. V. Belyakov, M. V. Rudenko, Yu. V. Grubnik, O. O. Svirsky, P. I. Pustovoyt, O. V. Dobrukha

THE MODIFICATION OF REGIONAL BLOOD CIRCULATION IN THE IMMEDIATE POSTOPERATIVE PERIOD IN SURGICAL PATIENTS WITH PORTAL HYPERTENSION

In the immediate postoperative period the state of the regional blood circulation depends on the insufficient myocardiac function and organic changes in the organs-targets. Under these conditions the correction of portal hypertension (PH) is the impotent object of the conservative therapy. Isosorbid dinitrat (Isoket), which is used for this, effectively reduces the PH level. It is accompanied with the improvement of organic blood circulation and myocardiac function. It is particularly important to take these afteroperative changes into consideration in surgical patients with IDH.

Key words: regional circulation of the blood, portal hypertension, immediate postoperative period.

ВИЗНАЧЕННЯ ПРОЦЕСІВ НЕОБОРОТНОГО ЗВ'ЯЗУВАННЯ ^3H -АМІКСИНУ В ОРГАНАХ І ТКАНИНАХ МИШЕЙ

Фізико-хімічний інститут НАН України ім. О. В. Богатського, Одеса

Вступ

У 90-ті роки різко зріс інтерес до лікарських препаратів, які мають імуностимулювальні властивості. Імуностимулятори біологічного походження і синтетичні макромолекулярні сполуки мають, як правило, поліпептидний білковий чи полісахаридний характер, що створює труднощі при їх екстракції, стандартизації, дозуванні. У зв'язку з цим останнім часом виник інтерес до пошуку низькомолекулярних імуностимулювальних засобів, здатних підсилювати продукцію ендogenous інтерферону.

Дослідження фармакологічних ефектів низькомолекулярного індуктора інтерферону — тилорону (2,7-біс-[2-N,N-діетиламіно-етокси]-флуорен-9-она — аміксин) показало наявність широкого спектра дії препарату. Йому властива біологічна активність: противірусна [1–3], інтерфероніндукуюча [4], протипухлинна [5], ферментативна [6–8] та радіопротекторна [9].

Незважаючи на широкі дослідження процесів фармакодинаміки аміксину, дані з фармакокінетики і метаболізму препарату практично відсутні [10; 11].

Мета роботи — вивчення процесів розподілу ^3H -аміксину в організмі мишей при його пероральному та внутрішньовенному введенні та визначення параметрів його накопичення в органах і тканинах.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на нелінійних самцях мишей масою 18–24 г за умов природного освітлення та вільного доступу до води і їжі. Для дослідження процесів фармакокінетики препарату в організмі експериментальних тварин використано синтезований на спільному підприємстві «ІнтерХім» ^3H -аміксин (2,7-біс-[2-N,N-діетиламіно-[1- ^3H]-етокси]-флуорен-9-он дигідрохлорид) [1]. Визначення питомої активності та радіохроматографічної чистоти синтезованого зразка ^3H -І виявило високий ступінь чистоти препарату (99,6 %), питома активність його становила 2,3 Сі/мол.

Аміксин (в ізотонічному розчині) вводили внутрішньовенно (у хвостову вену) і перорально дозою 50 мг/кг. Через проміжки часу 5, 15,

30 хв., а в подальшому через 1, 2, 4, 8 і 24 год під нембуталовим знеболюванням тварин забивали і вилучали зразки органів і тканин. У гомогенатах (1:5) тканин (об'єм 0,3 мл) і зразках плазми крові (0,3 мл) визначали вміст загального радіоактивного матеріалу.

Визначення проводили на сцинтиляційному фотометрі Tri Carb 2700 (Canberra Packard, USA).

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення процесів розподілу аміксину у мишей показало, що препарат досить швидко надходить у всі досліджувані органи і тканини при обох способах введення.

Як видно з таблиці, при обох способах введення мишам ^3H -І для процесів розподілу характерна швидка фаза надходження, яка завершується впродовж 1 год. Найбільший вміст загальної радіоактивності спостерігався в печінці та нирках. Найменша концентрація спостерігалася в плазмі крові за обох способів введення (див. таблицю).

Як видно з результатів дослідження, вміст препарату в печінці за весь термін експерименту більш як у сто разів перевищує концентрацію в плазмі крові.

Особливістю процесів надходження, розподілу та елімінації загального радіоактивного матеріалу є досить повільні процеси його елімінації з організму протягом досліджуваного проміжку часу (0,083–24 год). При вивченні процесів фармакокінетики ^3H -І в організмі мишей були виявлені такі особливості: при внутрішньовенному введенні — в плазмі крові, нирках, головному мозку, серцевому та скелетному м'язах вміст загального радіоактивного матеріалу (аміксину і його метаболітів) значно вищий, ніж при пероральному введенні (див. табл. 1).

У печінці та селезінці вірогідних відмінностей між рівнями вмісту препарату при різних способах уведення не виявлено. Цікавою особливістю досліджуваних процесів є високий рівень вмісту загальної радіоактивності в легенях у перших 5 інтервальних вимірах досліду (5 хв–2 год) при внутрішньовенному введенні, що перевищує вміст аміксину і його ме-

таболітів у інших органах і тканинах. Це дозволяє зробити припущення про ефект первинного проходження препарату через легеневу тканину. При вивченні кінетики розподілу аміксину в органах і тканинах мишей за умов його внутрішньовенного і перорального введення виявлено непропорційне зростання вмісту ³H-продуктів у селезінці тварин до кінця досліджу (див. таблицю).

Істотне значення для оцінки безпеки використання лікарських препаратів мають дослідження параметрів їх необоротного зв'язування в різних органах і тканинах [12]. Досі не існує загальноприйнятих регламентів експериментів і формального апарата, які забезпечували б коректну оцінку кількісних параметрів цих процесів. У даній роботі на основі формального апарата фазової фармакокінетики [13] нами запропоновано метод, що забезпечує:

— якісну ідентифікацію (визначення наявності) процесу необоротного зв'язування ксенобіотика чи його метаболітів зі складовими компонентами досліджуваних органів і тканин;

— кількісну оцінку відносної ефективності процесів необоротного зв'язування ксенобіотиків в органах і тканинах.

Обґрунтування підходу. Пропонований підхід до вирішення проблеми ґрунтується на таких твердженнях:

1. Вміст препарату в органі чи тканині (A_t) визначається різницею інтегралів швидкостей процесів його надходження з крові (1) в орган (2) і з органа (2) у кров (1):

$${}^2A_t = {}^2C_t \cdot {}^2V = {}^{12}k {}^1AUC_{0-t} - {}^{21}k {}^2AUC_{0-t}, \quad (1)$$

де 2C_t — концентрація ксенобіотика в органі в момент часу (t); ${}^{12}k$ і ${}^{21}k$ — константи швидкості першого порядку (їхня розмірність $[\text{год}]^{-1}$) масоперенесення ксенобіотика з (1) у (2) і з (2) у (1); ${}^1AUC_{0-t}$ і ${}^2AUC_{0-t}$ — площі під фармакокінетичною кривою вмісту препарату в плазмі крові та органах від 0 до t.

2. Швидкості процесів масоперенесення між двома біофазами — кров'ю і досліджуваним органом — пропорційні концентрації ксенобіотика в них [13].

3. Швидкість зв'язування ксенобіотика в досліджуваному органі (тканині) пропорційна кількості вільної (незв'язаної) сполуки (вільн. ${}^2C_t \cdot {}^2V$):

$${}^{22}v_t = \text{вільн.} {}^2C_t \cdot {}^2V \cdot {}^{22}\chi, \quad (2)$$

де 2V і ${}^{22}\chi$ — обсяг органа і константа швидкості першого порядку, розмірність — $[\text{год}]^{-1}$ зв'язування речовини в ньому (рис. 1).

При дослідженні кінетики розподілу аміксину в органах і тканинах мишей за умов внутрішньовенного і перорального введення препарату виявлено зростання вмісту ³H-продуктів у селезінці тварин зі збільшенням часу досліджу.

Відношення концентрації аміксину в селезінці тварин до його концентрації в плазмі крові в інтервалі досліджу зростає практично лінійно (рис. 2). Однак це може бути наслідком того, що відношення констант швидкостей прямого

Таблиця

Вміст загального радіоактивного матеріалу (DPM/г(мл)) в органах і тканинах мишей при різних способах введення їм ³H-I протягом інтервалу досліджень (0,083–24 год)

| Час, год | Селезінка | Мозок | Печінка | Нирка | Скелетний м'яз | Серцевий м'яз | Легені | Плазма крові |
|--------------------------|--------------|-------------|--------------|--------------|----------------|---------------|--------------|--------------|
| Внутрішньовенне введення | | | | | | | | |
| 0,083 | 17,800±0,240 | 47,00±8,17 | 32,00±6,94 | 83,00±21,76 | 21,30±5,82 | 77,80±17,67 | 115,90±55,45 | — |
| 0,25 | 35,00±5,67 | 50,80±5,78 | 64,00±7,76 | 88,60±11,37 | 29,10±3,02 | 87,30±19,20 | 177,30±21,56 | — |
| 0,5 | 43,50±6,78 | 52,70±8,03 | 78,40±8,33 | 109,30±11,85 | 21,80±2,99 | 61,50±14,66 | 103,10±16,99 | 6,10±2,18 |
| 1 | 51,00±7,82 | 50,70±7,45 | 74,90±8,27 | 86,40±13,94 | 18,80±2,98 | 38,80±9,69 | 60,50±12,96 | 0,73±0,11 |
| 2 | 77,40±8,24 | 59,10±2,79 | 119,70±9,80 | 119,00±21,89 | 27,068±2,580 | 47,30±5,09 | 75,10±7,83 | 1,130±0,354 |
| 4 | 51,40±6,19 | 62,60±10,04 | 125,80±4,61 | 91,50±7,12 | 25,80±2,77 | 30,10±3,86 | 68,30±12,87 | 0,810±0,098 |
| 6 | 35,60±6,29 | 34,30±5,92 | 126,20±18,01 | 92,10±16,14 | 22,40±4,25 | 35,30±4,97 | 44,10±8,95 | 0,420±0,045 |
| 8 | 65,50±14,02 | 33,30±4,27 | 124,00±11,81 | 48,90±12,32 | 18,90±3,63 | 24,80±4,28 | 42,10±15,89 | 0,810±0,067 |
| 24 | 97,40±7,66 | 19,10±2,32 | 74,10±4,75 | 26,00±4,66 | 16,20±2,53 | 13,50±2,52 | 31,60±2,79 | 0,290±0,037 |
| Пероральне введення | | | | | | | | |
| 0,25 | 12,50±6,08 | 2,20±0,44 | 103,30±6,81 | 15,80±1,89 | 4,00±0,32 | 9,1±0,8 | 19,60±1,55 | 0,50±0,10 |
| 0,5 | 14,20±2,74 | 3,200±0,483 | 95,00±20,98 | 16,55±3,25 | 3,00±0,71 | 6,70±0,99 | 18,80±1,75 | 0,29±0,08 |
| 1 | 36,10±5,78 | 1,700±0,404 | 86,60±14,72 | 19,80±2,98 | 5,90±1,31 | 13,30±2,54 | 19,70±3,33 | 0,47±0,13 |
| 2 | 49,00±5,56 | 7,10±0,62 | 153,80±22,08 | 29,84±3,70 | 7,40±1,19 | 13,30±0,62 | 21,30±2,74 | 0,43±0,07 |
| 4 | 36,60±3,35 | 11,10±0,99 | 201,90±17,12 | 54,17±5,87 | 10,60±1,62 | 26,10±4,55 | 29,20±3,77 | 0,75±0,17 |
| 6 | 24,90±3,87 | 8,90±1,64 | 137,20±11,45 | 34,00±3,51 | 8,80±1,62 | 16,90±1,47 | 21,30±1,93 | 0,40±0,06 |
| 8 | 58,10±8,07 | 11,20±2,35 | 105,20±14,34 | 33,60±3,18 | 9,30±1,86 | 15,20±1,70 | 18,40±3,95 | 0,44±0,06 |
| 24 | 109,50±14,98 | 16,00±3,17 | 128,10±9,39 | 34,60±2,37 | 16,47±3,34 | 12,90±1,90 | 48,30±2,93 | 0,37±0,03 |

і зворотного масоперенесення велике, а характеристичний час цих процесів значно перевищує час досліджу.

Для визначення факту необоротного зв'язування аміксину з тканиною селезінки й оцінки параметрів цього процесу було розроблено метод визначення параметрів необоротного зв'язування ксенобіотика в тканинах організму.

Виходячи з тверджень, поданих в обґрунтованні підходу, кількість необоротно зв'язано-

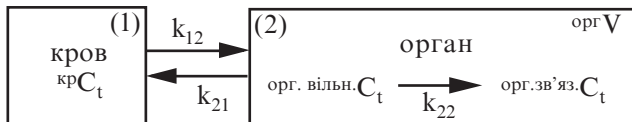


Рис. 1. Схема процесів масоперенесення ксенобіотика з крові в досліджуваний орган і назад, сполучених з необоротним процесом його зв'язування з відповідними структурами

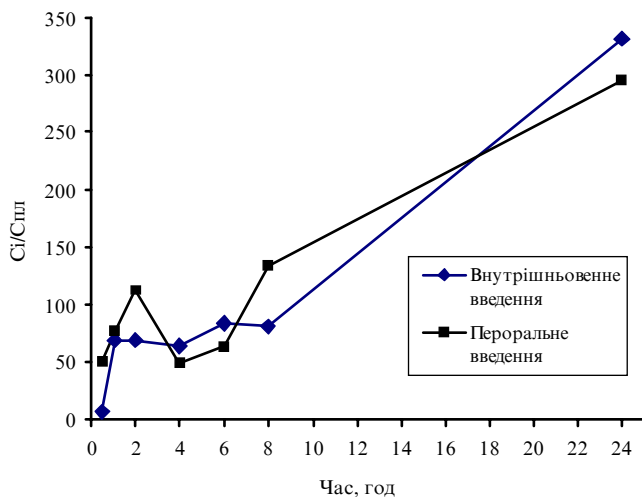


Рис. 2. Зміна відношення концентрації аміксину у його метаболітів до концентрації в плазмі крові у селезінці при його пероральному і внутрішньовенному введенні мишам дозою 50 мг/кг

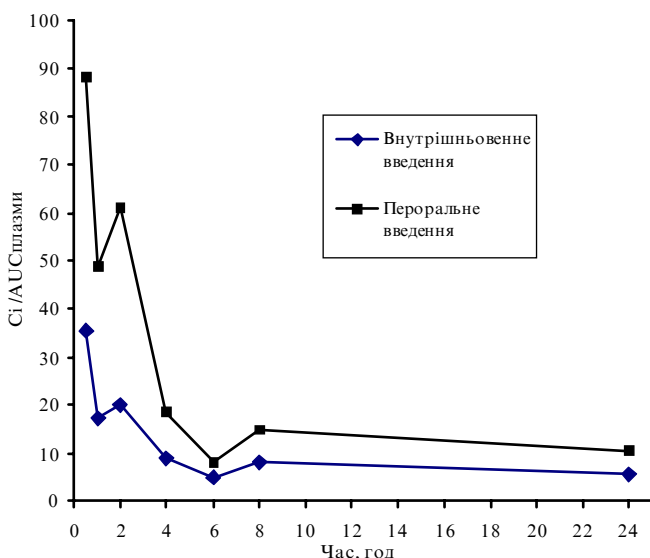


Рис. 3. Динаміка співвідношення між вмістом аміксину в селезінці мишей і площею під концентраційною кривою вмісту аміксину в плазмі крові при його пероральному і внутрішньовенному введенні мишам

го ($^{зв'яз.2}C_t$) препарату в момент часу t становить:

$$^{зв'яз.2}C_t \cdot ^2V = ^{22}\chi^2V \int_0^t v_t dt = ^{22}\chi^2V \cdot ^{вільн.2}AUC_{0-t}, \quad (3)$$

$$^{зв'яз.2}C_t = ^{вільн.2}AUC_{0-t} \cdot ^{22}\chi, \quad (3.1)$$

де $^{вільн.2}AUC_{0-t}$ — площа під фармакокінетичною (концентраційною) кривою вмісту вільного (незв'язаного) ксенобіотика в органі за часом.

Вміст вільної сполуки ($^{вільн.2}C_t$) безпосередньо визначити бути не може, тому визначають сумарний вміст вільного і зв'язаного препарату в органі ($^{вільн.2}C_t + ^{зв'яз.2}C_t$), однак ми можемо стверджувати (з рис. 1 і рівнянь (2, 3)), що

$$^{вільн.2}C_t \cdot ^2V = ^1AUC_{0-t} \cdot ^{12}k - ^{вільн.2}AUC_{0-t} \cdot ^{21}k + ^{зв'яз.2}AUC_{0-t} \cdot ^{22}\chi^2V, \quad (4)$$

$$\text{де } ^1AUC_{0-t} = \int_0^t v_t dt.$$

Підставивши з (3.1) у (4), маємо:

$$\begin{aligned} \left(^{вільн.2}C_t + ^{зв'яз.2}C_t \right) \cdot ^2V &= \\ &= ^1AUC_{0-t} \cdot ^{12}k - ^{вільн.2}AUC_{0-t} \cdot ^{21}k \\ &= \frac{\left(^{вільн.2}C_t + ^{зв'яз.2}C_t \right)}{^1AUC_{0-t}} = \frac{^{12}k}{^2V} - \\ &= \frac{^{12}k}{^2V} - \frac{^{вільн.2}AUC_{0-t} \cdot ^{21}k}{^1AUC_{0-t}}. \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} \left(^{вільн.2}C_t + ^{зв'яз.2}C_t \right) &= \\ &= \frac{^{12}k}{^2V} - \frac{^{вільн.2}AUC_{0-t} \cdot ^{21}k}{^1AUC_{0-t}}. \end{aligned} \quad (6)$$

При

$$t \rightarrow \infty \quad ^{вільн.2}AUC_{0-\infty} \rightarrow ^1AUC_{0-\infty} \frac{^{12}k}{^{21}k + ^{22}\chi^2V}$$

Тоді

$$\frac{\left(^{вільн.2}C_{\infty} + ^{зв'яз.2}C_{\infty} \right)}{^1AUC_{0-\infty}} =$$

$$= \frac{^{12}k}{^2V} - \frac{^{12}k}{^2V} \left(\frac{^{22}\chi}{\frac{^{21}k}{^2V} + ^{22}\chi} \right). \quad (7)$$

Тому що *вільн.* $^2C_\infty \rightarrow 0$, то кількість зв'язаного препарату (при $t \rightarrow \infty$) може бути оцінена з графіка

ка в координатах $\left(\frac{^2C_t}{^1AUC_{0-t}}, t \right)$ (рис. 3).

При $t \rightarrow 0$ крива перетинає ординату в точці, що дорівнює $^{12}k/^2V$, зі збільшенням часу асимптотично прагне до величини

$$\frac{^{12}k}{^2V} \left(\frac{^{22}\chi}{\frac{^{21}k}{^2V} + ^{22}\chi} \right).$$

Перша величина може бути оцінена як $\approx 300 \text{ год}^{-1}$, друга — як $3\text{--}8 \text{ год}^{-1}$, тоді відносна ефективність процесу

$$\left(\frac{^{22}\chi^2V}{^{21}k + ^{22}\chi^2V} \right)$$

може бути визначена як $1\text{--}2\%$.

Висновки

Таким чином, приблизно $98\text{--}99\%$ препарату, що надходить у тканину селезінки, елімінує з неї назад у плазму крові. Необоротно зв'язуються з тканиною $1\text{--}2\%$. Навіть цього малоефективного процесу досить для значного впливу на кінетику вмісту ^3H -продуктів у селезінці. Це обумовлено високою (див. перетинання кривої з ординатою на рис. 3) швидкістю процесів прямого і зворотного масоперенесення аміксіну в системі: «селезінка — кров».

Для інших органів і тканин тварин (рис. 4) не виявлено вірогідних процесів необоротного зв'язування аміксіну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амиксин. Применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний / Ф. И. Ершов, Э. А. Баткаев, В. И. Головкин и др. — М.: 1998. — 20 с.
2. Морозов В. Г. Применение индуктора эндогенного интерферона амиксина для лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Рос. мед. журнал. — 2001. — № 15. — С. 656-657.
3. Селькова Е. П. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций амиксином // Московск. мед. журнал. — 1999. — № 6. — С. 22-23.
4. Амиксин в лечении экспериментального туберкулеза / Г. Б. Соколова, А. Д. Куничан, Г. Н. Можожина и др. // Большой целевой журнал о туберкулезе. — 2000. — № 11-12. — С. 19-23.
5. Клинические исследования переносимости и интерфериндуцирующей активности «Амиксина» / Н. П. Чижов,

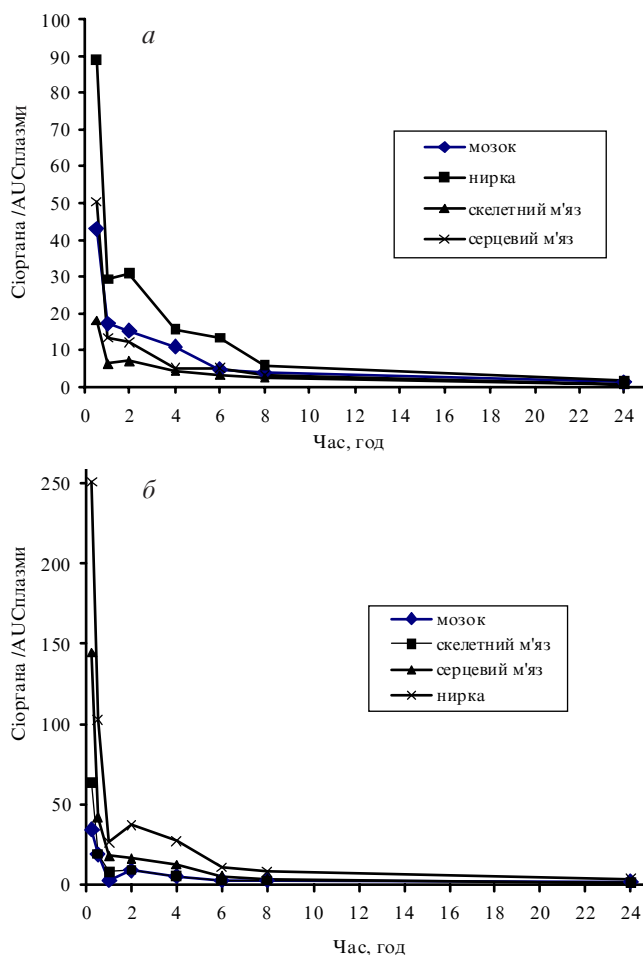


Рис. 4. Залежність співвідношення вмісту аміксіну в органах мишей до площі під концентраційною кривою вмісту аміксіну в плазмі крові при пероральному (а) і внутрішньовенному (б) введенні препарату мишам дозою 50 мг/кг

Т. Т. Смольская, П. И. Байченко и др. // Вопр. вирусологии. — 1990. — № 5. — С. 411-414.

6. Андронати С. А., Литвинова Л. А., Головенко Н. Я. Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги (обзор литературы и собственных исследований) // Журн. АМН Украины. — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 53-66.

7. Биологическая активность липосомальной формы амиксина / Л. А. Литвинова, С. А. Ляхов, С. А. Андронати и др. // Хим-фарм. журн. — 2000. — Т. 34 — № 12. — С. 28-30.

8. Изучение динамики интерферонообразования в организме белых мышей при разных путях введения индуктора интерферона ридостана / Л. Е. Булычев, Е. П. Гончарова, А. Б. Рыжиков и др. // Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — № 4. — С. 20-23.

9. Talas M., Szolgyay E. Radioprotective activity of interferon inducers // Arch. Virol. — 1978. — Vol. 56. — P. 309-315.

10. Бажан С. И., Белова О. Е. Молекулярно-генетические аспекты индукции и противовирусного действия интерферона // Вестн. Рос. АМН. — 1998. — № 3. — С. 18-24.

11. Ершов Ф. И., Тазулахова Э. Б. Индукторы интерферона — новое поколение иммуномодуляторов // Вест. Рос. акад. мед. наук. — 1999. — № 4. — С. 52-56.

12. Характер накопления радиоактивного рибофлавина в структурах обожженного глаза и тканях организма экспериментального животного при внутримышечном его введении / Л. В. Кучеренко, С. А. Якименко, В. Г. Зинковский, О. В. Жук, Е. Г. Лобашова // Укр. мед. альманах. — 2001. — № 3. — С. 96-99.

13. Зинковский В. Г., Жук О. В., Головенко М. Я. Фармакологічний аналіз рецепторно-лігандної взаємодії. — К.: Академперіодика, 2001. — 207 с.

УДК 615.033.07

О. В. Жук, В. Г. Зінковський, С. К. Сумрій

ВИЗНАЧЕННЯ ПРОЦЕСІВ НЕОБОРОТНОГО ЗВ'ЯЗУ-ВАННЯ ³H-АМІКСИНУ В ОРГАНАХ І ТКАНИНАХ МИШЕЙ

Вивчення процесів розподілу аміксину при його внутрішньовенному та пероральному введенні мишам виявило наявність двох фаз у фармакокінетиці препарату: швидкої фази надходження до всіх досліджуваних органів та тканин і повільного процесу елімінації з організму під час досліджу.

Найвища загальна радіоактивність спостерігалась у печінці та нирках експериментальних тварин, найменша — у плазмі крові при обох способах введення. Для печінки та легеневої тканини експериментальних тварин при введенні аміксину спостерігається ефект первинного проходження крізь органи. Виявлено зростання вмісту [³H]-продуктів у селезінці тварин зі збільшенням часу досліджу.

Ключові слова: аміксин, процеси розподілу, накопичення.

UDC 615.033.076.9

O. V. Zhuk, V. G. Zinkovsky, S. K. Sumriy

DETERMINATION OF THE IRREVERSIBLE BINDING OF ³H-AMYXIN IN THE ORGANS AND TISSUES OF MICE

Study of the amyxin distribution process at intravenous injection and oral introduction to mice has shown that there are two phases in the compound pharmacokinetics: the first phase is the penetration of the medicine into the examined organs; the second phase is the elimination of the compound from the organism during the studied time interval.

The maximal content of general radioactivity was observed in the liver and kidneys of experimental animals, the minimal — in the blood plasma for the both ways of amyxin introduction. For the liver and lung tissue of experimental animals at amyxin introduction the effect of the initial passing through organs was observed. Accumulation of the content of [³H]-products in the spleen of animals was found in case of increasing of the experiment's time.

Key words: amyxin, distribution processes, accumulation.

УДК 616.831:612.014.482:591.553:616-092.9.259

Д. А. Сутковой, канд. біол. наук,

А. Т. Носов, д-р мед. наук, проф.

ВПЛИВ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСИТЕРАПІЇ НА ПРО-, АНТИОКСИДАНТНИЙ, ОКИСНО-ФОСФОРИЛУВАЛЬНИЙ І МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МОЗКУ ЗА УМОВ ВНУТРІШНЬОГО ОПРОМІНЕННЯ ¹³⁷Cs

Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова АМН України

Вступ

Експериментальними дослідженнями встановлено активізацію процесів пероксидації в тканині мозку під впливом нелетальних доз іонізуючої радіації (0,5–1 Гр) [1; 2], що порушує функції клітинних, мітохондріальних та ядерних мембран, спричинює розбалансування мембранозалежних біохімічних реакцій [3; 4] і внаслідок цього призводить до ушкодження ядерного та мітохондріального геному [5]. Все це є основою порушень функціонування нервової системи і відіграє вирішальну роль у патогенезі радіаційного ураження ЦНС і, безумовно, становить основу пострадіаційної енцефалопатії у ліквідаторів аварії на ЧАЕС [1; 5; 6]. Таким чином, стає зрозумілою пріоритетність вивчення біологічних наслідків

радіаційного опромінення мозку, а головне — пошуку високоефективних загальнодоступних лікувально-профілактичних засобів.

Нами досліджувалася пострадіаційна дія гіпокситерапії. За основу брали те, що цей фактор здатний стимулювати функціональні можливості фізіологічної антиоксидантної системи (ФАОС), використовуючи природні, еволюційно вироблені та генетично закріплені механізми [7–12]. При цьому також керувалися позитивними результатами, отриманими нами при дослідженні впливу гіпокситерапії за умов дії на ЦНС цілої низки високоспецифічних ушкоджуючих факторів: бемегридового навантаження до прояву кіндлінгової симптоматики, інтоксикації при введенні цисплатину або тіопентал-натрієвого наркозу. Застосування кур-

су НПГ істотно сповільнювало активність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в крові та мозку, підвищувало ферментативну та загальну антиоксидантну (АО) активність, покращувало формулу крові. Перспективність НПГ як лікувально-профілактичного засобу також показали наші онкологічні експериментальні дослідження, зокрема в розвитку штаму гліоми 101,8. У щурів, яким виконано курс гіпокситренінгу, відповідно до клінічних проявів та гістологічно визначалося гальмування росту пухлин цього штаму, при цьому спостерігалась істотна нормалізація про-, антиоксидантного статусу тренуваних тварин.

Метою нашої роботи було вивчення впливу нормобаричної гіпокситерапії на про-, антиоксидантний стан крові та рівень перекисного окиснення

й окисного фосфорилювання у тканині мозку при внутрішньому опроміненні ^{137}Cs .

Матеріали та методи дослідження

У дослідженнях використовували білих щурів-самців масою тіла 180–200 г, яких піддавали внутрішньому опроміненню згідно з дозуванням радіонукліда ^{137}Cs щоденною дозою 600 Бк протягом 30 діб та нормобаричному гіпоксичному впливу (дихання протягом 1 год газовою сумішшю з вмістом кисню 10–12 %). Розрахунок поглинутої дози опромінення проводили за методом [13]. Гіпоксичне 25-денне тренування щурів починали через 15 діб після початку опромінення.

Активність вільнорадикальних (ВР) реакцій переокиснення та антиоксидантну (АО) стійкість організму визначали за показниками:

— рівня малонового діальдегіду (МДА), одного з кінцевих продуктів ПОЛ, який визначали за ТБК-активними продуктами [14]. Вимірюється у мкмоль/мл плазми крові, або в мкмоль/г сирової тканини мозку;

— рівня ліпідних гідропероксидів — первинних продуктів ПОЛ, що утворюються на стадії ініціації й обриву ланцюга реакції ВР-окиснення [15]. Визначається в ум. од. оптичної густини;

— перекисної резистентності еритроцитів (ПРЕ), що характеризує АО-стійкість [16], ґрунтується на визначенні відсотка еритроцитів, що гемолізуються під впливом стандартного розчину перекису водню. Вимірюється у відсотках гемолізованих еритроцитів;

— рівня ендогенних перекисів у мозку. Метод є модифікацією методу визначення ПРЕ [16]. Принцип полягає у визначенні кількості гемолізованих еритроцитів у пробі, яка прямо пропорційно залежить від рівня перекисів, накопичених в аліквоті мозку. Вимірюється у відсотках зруйнованих клітин крові;

— активності супероксиддисмутази (СОД) [17]. Визначається в ум. од. екстинції/мг білка за 10 хв;

— активності каталази [18]. Визначається у крові в мкат/л, у тканині мозку — ммоль/хв на міліграм білка;

— шиффових основ — кінцевих продуктів ПОЛ. Шиффові основи визначали у хлороформ-метанольному екстракті мозку за інтенсивністю флюоресценції в хлороформовій аліквоті при довжині хвилі збудження світіння 360–379 нм та флюоресценції 420–440 нм [19]. Вимірюються в ум. од. флюоресценції.

Енергогенеруючу функцію тканини мозку вивчали, застосовуючи полярографічний метод визначення інтенсивності окисного фосфорилювання за вмістом кисню в гомогенатах або мітохондріях [20]. При цьому визначали такі показники: V2 — швидкість поглинання кисню за наявності субстрату окиснення (сукцинату чи глутамату), ммоль/мг білка/хв; V3 — швидкість поглинання кисню у процесі фосфорилювання екзогенного АДФ, ммоль/мг білка/хв; V4о — швидкість поглинання кисню в процесі утворення АТФ, ммоль/мг білка/хв; ДКЧ — коефіцієнт дихального контролю за Чансом; АДФ/О — показник, який вказує на те, скільки молекул АТФ синтезується на один поглинутий атом кисню, відображаючи енергопродуктивність мітохондрій; Vднф — швидкість поглинання кисню після введення роз'єднувача процесу 2,4-динітрофенолу, ммоль/мг білка/хв; Vf_{АДФ} — швидкість фосфорилювання АДФ, ммоль/мг білка/хв.

Морфометричні та електронно-мікроскопічні дослідження тканини головного мозку виконували, як описано в [21]. Для електронно-мікроскопічних досліджень шматочки тканини після відповідної обробки фіксували в епоксидній смолі. Активність Mg^+ -АТФази, Ca^{++} -АТФази та лужної фосфатази визначали електронно-гістохімічним методом. Ультратонкі

зрізи завтовшки 60 нм отримували на ультрамікротомах фірми «Рейхерд», після чого їх забарвлювали за Рейнгольдсом та досліджували в полі електронного мікроскопа EM-400Т фірми «Філіпс» (Голландія). Гістологічні зрізи та електроннограмми обробляли з використанням морфометричних показників за допомогою системи аналізу зображень ІБАС-2000 фірми «Оптон» (Німеччина) за такими критеріями:

1) відсотковий вміст хроматину в ядрах нервових клітин кори та гіпоталамуса (з розрахунку 10 ядер на один випадок);

2) відношення площі, що займають мітохондрії, до площі цитоплазми; при цьому також проводили визначення ступеня набряку мітохондрій;

3) у синапсах нервових клітин визначали відношення довжини активної зони до довжини контакту синапса; паралельно визначали кількість синаптичних пухирців, при цьому досліджували 100 пресинаптичних відділів для кожного випадку.

Статистичну обробку даних проводили на комп'ютері з використанням стандартної програми для проведення статистичних розрахунків [22]. При статистичній обробці результатів досліджень використовували критерій Стьюдента — Фішера, як описано в [23].

Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з табл. 1, внутрішнє радіаційне опромінення тварин обумовило вірогідне підвищення у крові та в мозку рівня ТБК-активних продуктів. Спостерігалось також підвищення рівня гідро- та ендогенних перекисів, шиффових основ. При цьому істотно зменшилась стійкість еритроцитів до перекису водню, а активність ключових АО-ферментів каталази і, особливо, СОД компенсаторно збільшилась.

Це супроводжувалося досить вираженим сповільненням інтенсивності процесів окисного фосфорилювання в гомогенатах мозку (табл. 2). При ви-

користанні як сукцинату, так і глутамату спостерігалось вірогідне пригнічення споживання кисню під час фосфорилування АДФ (стан V3), а також при внесенні у полярографічну комірку роз'єднувача окисного фосфорилування — динітрофенолу. Внаслідок цього спостерігається зменшення коефіцієнта дихального контролю за Чансом та коефіцієнта енергетичного виходу — АДФ/О.

Проведення курсу гіпоксипотерапевтичного тренування усіх груп опромінених тварин обумовило значною мірою зниження рівня ТБК-активних продуктів у крові та мозку; нормалізувало рівень шиффових основ, гідро- та ендогенних перекисів; певною мірою нівелювало зміни в системах АО-захисту (див. табл. 1). При цьому повністю нормалізувалися показники окисного фосфорилування (див. табл. 2).

Підсумовуючи результати дослідження дії інтервальної нормобаричної гіпокситерапії, встановили, що за умов дихання тварин збідненою за рівнем кисню (до 12 %) газовою сумішшю відбувалося істотне пригнічення пострадіаційної гіпер-

активації ВРП та підвищення активності окисного фосфорилування, що значною мірою обумовлено створенням більш сприятливих умов для включення активованого кисню у процеси генерування енергії за рахунок поліпшення перебігу мембранозалежних окисновідновних процесів. Таке припущення об'єктивно ґрунтується на результатах, отриманих при проведенні електронно-мікроскопічних досліджень впливу гіпокситерапії на морфологічний стан головного мозку опромінених щурів. Встановлено, що зниження рО₂ у дихальній суміші обумовило розвиток тенденції до нормалізації структурно-функціонального стану загальної маси нейронів і гліальних клітин. Причому це спостерігалось на фоні практичної відсутності порушень мозкового кровообігу, які у значній кількості наявні при радіонуклідному опроміненні. Так, у загальній масі внутрішньомозкових мікросудин як сенсомоторної зони кори головного мозку, так і ядер гіпоталамуса спостерігалось явище помірно вираженого набряку відростків астроцитар-

ної нейроглії з досить рідкими вогнищевими порушеннями цілісності внутрішньоклітинних органел, що знаходяться в цих відростках. Крім того, в деяких мікросудинах хоча і спостерігалось нерівномірне розширення просвіту, але при цьому не відбувалося порушення цілості ендотеліальної вистілки. Проте в частині ендотеліальних клітин гіпокситренінг все ж не обумовив повної нормалізації (підвищення) мікропіноцитозної активності. Як і при опроміненні, за умов гіпоксичного впливу також переважали явища плазмоцитозу, що є характерним для ішемічного ураження цитоплазми ендотеліоцитів (рис. 1).

Аналізуючи та порівнюючи ультраструктурні особливості нейрокитів тварин контрольної групи та групи опромінених тварин, які знаходились під впливом гіпокситерапії, виявили, що в усіх цих випадках загальна маса нервових клітин в ділянці сенсомоторної зони кори головного мозку та в ділянці ядер гіпоталамуса практично мало чим відрізнялася від їх нормальної будови. Проте серед майже незмінених нейронів у полі зору мікроскопа

Таблиця 1

Інтенсивність ПОЛ і АОА у крові та мозку щурів, що зазнали гіпоксичного тренування в період та після завершення внутрішнього опромінення ¹³⁷Cs, M±m, n=7–10

| Показник | Інтактні | Опромінення | Опромінення + гіпокситерапія |
|--|-------------|----------------------|------------------------------|
| Кров | | | |
| ТБК-активні продукти, мкмоль/мл плазми | 1,63±0,09 | 2,53±0,11* (155 %) | 2,03±0,08* ** (125 %) |
| ПРЕ, % гемолізованих еритроцитів | 20,45±3,11 | 60,45±4,85* (296 %) | 50,38±3,15* (246 %) |
| Гідроперекиси, відн. од. екстинції | 0,135±0,012 | 0,160±0,005* (123 %) | 0,138±0,01** (102 %) |
| СОД, ум.од./мг білка | 3,59±0,38 | 6,51±0,43* (181 %) | 5,77±0,17* (160 %) |
| Каталаза, мкат/л | 9,18 ± 0,36 | 12,63±0,77* (138 %) | 10,29±0,39 ** (112 %) |
| Мозок | | | |
| ТБК-активні продукти, мкмоль/г тканини | 3,78±0,37 | 10,03±0,34* (265 %) | 8,24±1,08* (217 %) |
| Ендогенні перекиси, % зруйнованих клітин | 8,64±0,84 | 10,50±0,15* (122 %) | 6,62±0,57 ** (77 %) |
| Шиффові основи, відносні од. флуор. | 21,30±1,79 | 44,10±2,11* (207 %) | 20,50±1,57 ** (96 %) |
| СОД, умов. од. /мг білка | 2,80 ± 0,20 | 6,50±0,48* (232 %) | 7,15±0,61* (255 %) |
| Каталаза, ммоль/хв на мг білка | 41,59±3,90 | 56,30 ±3,00* (135 %) | 25,48 ±1,19* ** (61 %) |

Примітка. У табл. 1–3: * — Відмінність порівняно з контролем вірогідна, P<0,05; ** — відмінність з аналогічним показником у тварин, що зазнали лише опромінення, вірогідна, P<0,05.

Показники інтенсивності окисного фосфорилування у гомогенаті мозку щурів, які в період та після завершення внутрішнього 30-добового опромінення Cs^{137} проходили курс гіпоксичного тренування, $M \pm m$; $n=10-12$

| Вид впливу | Швидкість споживання кисню, ммоль/мг білка/хв | | | ДКЧ | АДФ/О | V _{днф} , ммоль/мг білка/хв | V _{f Адф} , нмоль/мг білка/хв |
|--------------------------------------|---|----------------|-----------------|-------------|------------|--------------------------------------|--|
| | V ₂ | V ₃ | V _{4о} | | | | |
| <i>Субстрат окиснення — сукцинат</i> | | | | | | | |
| Контроль | 18,5±0,8 | 66,2±0,8 | 17,3±1,2 | 3,97±0,24 | 2,72±0,05 | 76,20±2,12 | 236,0±18,6 |
| Опромінення | 17,9±0,4 | 56,2±3,4* | 17,0±0,4 | 3,30±0,12* | 2,53±0,06* | 69,7±1,1* | 190,0±17,9* |
| % | 96 | 85 | 98 | 83 | 93 | 91 | 83 |
| Опромінення+гіпокситерапія | 18,2±0,5 | 63,2±3,1 | 17,4±0,7 | 3,63±0,09** | 2,68±0,04 | 74,0±4,0 | 209,0±19,0 |
| % | 98 | 95 | 100 | 92 | 99 | 97 | 88 |
| <i>Субстрат окиснення — глутамат</i> | | | | | | | |
| Контроль | 13,5±1,3 | 49,6±2,3 | 13,6±0,3 | 3,91±0,04 | 3,81±0,06 | 62,5±2,3 | — |
| Опромінення | 11,5±0,5 | 42,0±2,0* | 11,2±0,5* | 3,70±0,04* | 3,63±0,03* | 51,8±2,0* | — |
| % | 85 | 85 | 82 | 97 | 94 | 82 | — |
| Опромінення+гіпокситерапія | 12,7±0,8 | 45,5±2,4 | 12,4±0,7 | 3,81±0,09 | 3,76±0,04 | 58,3±2,7 | — |
| % | 94 | 92 | 91 | 100 | 99 | 93 | — |

траплялися нервові клітини, що знаходилися на різних стадіях дистрофічних змін, що переважно спостерігалось в ядрах гіпоталамуса (рис. 2). Ці клітини розміщувалися в ділянках порушення інтраорганного кровообігу. Детальний морфометричний аналіз морфофункціонального стану нейронів сенсомоторної зони кори і ядер гіпоталамуса засвідчив, що при опроміненні з одночасним нормобаричним гіпоксичним впливом у мозку відбувалася нормалізація структур, які відповідають за білоксинтезувальну функцію.

Так, якщо при радіонуклідному опроміненні площа, що зайнята хроматином ядер нейронів, зменшувалася в 1,7, а в ядрах гіпоталамуса — в 1,6 рази, то при внутрішньому опроміненні й одночасному гіпокситерапевтичному впливі цей показник у нейронах сенсомоторної зони кори зменшувався лише в 1,1, а в ядрах гіпоталамуса — в 1,2 рази. Ці дані свідчать про те, що при комбінованій дії цих факторів майже повністю відновлювалася не тільки структура ядерного хро-

матину, а й площа, яку займав останній в каріоплазмі нейроцита. При внутрішньому опроміненні спостерігалось часткове або повне руйнування частини мітохондрій у нейронах сенсомоторної зони кори головного мозку; кількість органел знижувалася в 1,4, а в ядрах гіпоталамуса — в 1,5 рази.

При опроміненні тварин і подальшому гіпоксичному тренуванні енергетичний потенціал нейронів сенсомоторної зони кори головного мозку практично повністю відновлювався. Про це свідчить помітна редукція загальної частини мітохондрій, оскільки істотно підвищувався відсоток площі, зайнятої цими органелами у цитоплазмі нейрона. Тим часом у нейронах ядер гіпоталамуса не спостерігалось настільки вираженого відновлення площі, зайнятої неушкодженими мітохондріями. Відсоток площі, яку займали ці органели відносно площі, яку вони займали при опроміненні, збільшився лише в 0,26 рази; розмір становив (38,3±2,2) % порівняно з (30,1±2,0) % площі, яку займали інтактні мітохондрії при

внутрішньому опроміненні без гіпокситерапевтичного впливу. Відмічалось зменшення площі, зайнятої інтактними мітохондріями, при цьому коефіцієнт зменшення площі, яку займали мітохондрії у цитоплазмі нейронів, при комбінованій дії вірогідно зменшувався порівняно з контролем в 1,26 рази. Неповністю відновлювалася і структура синаптичного апарату нейронів. Отримані морфометричні показники, що характеризують відношення довжини активної зони синапсу до довжини синаптичного контакту, засвідчили, що в частині синаптичних закінчень спостерігалось вірогідне порівняно з контролем зменшення довжини активної зони синапсу і порушення цілісності синаптичного контакту (табл. 3). Це стосувалось в однаковій мірі як синапсів нейронів сенсомоторної зони кори головного мозку, так і синапсів нервових клітин ядер гіпоталамуса. Хоча у більшості нейронів спостерігалися деструктивні зміни у зоні синаптичного контакту, в ділянці синаптичних закінчень

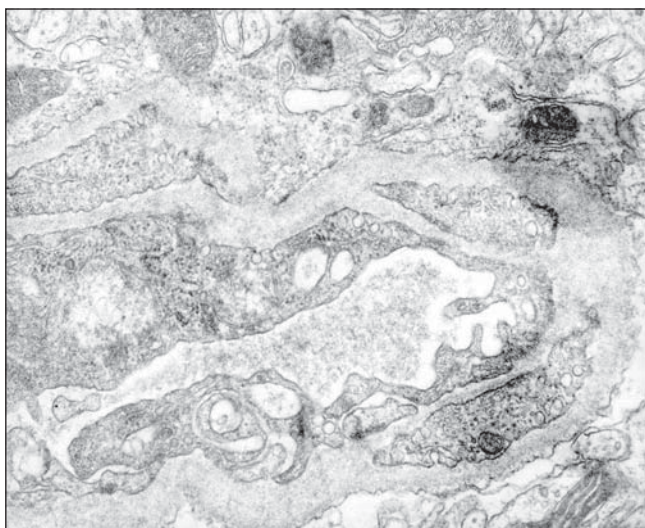


Рис. 1. Тканина кори головного мозку щура. Внутрішнє опромінення + гіпокситерапія. Плазмацитоз ендотеліальної вистілки мікросудини. Електроннограма. $\times 17\ 000$

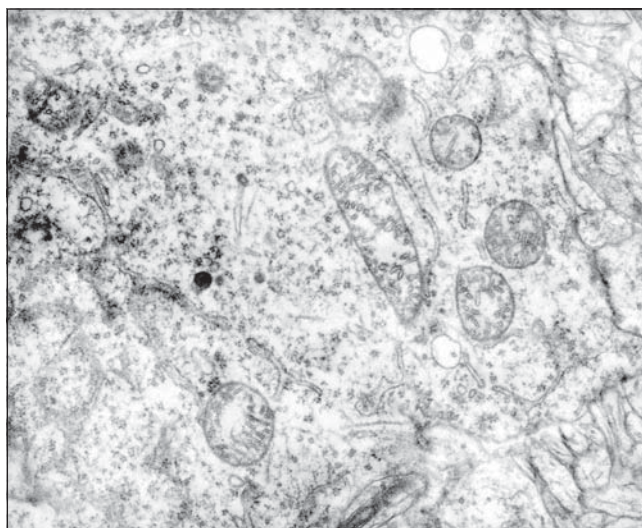


Рис. 2. Тканина головного мозку щура. Внутрішнє опромінення + гіпокситерапія. Фрагментація та вогнищева вакуолізація крист мітохондрій у цитоплазмі нейрона гіпоталамуса. Внутрішнє опромінення + гіпокситерапія. Електроннограма. $\times 10\ 000$

все ж відмічено збільшення синаптичних пухирців порівняно з результатами, отриманими лише при опроміненні. Причому в синаптичних закінченнях нейронів сенсомоторної кори цей показник був значно вищим (у 1,7 разу) і статистично не відрізнявся від контрольних показників ($85,0 \pm 6,0$ в контролі та $72,0 \pm 4,5$ при сумісному впливі). У пресинаптичних закінченнях нейронів гіпоталамічної ділянки вплив нормобаричної інтервальної гіпоксії був менш помітним; кількість синаптичних пухирців у цій структурі була вірогідно зменшена (в 1,25 разу) порівняно з контролем.

Таким чином, проведене морфометричне дослідження засвідчило, що при внутрішньому опроміненні на фоні гіпокситренінгу спостерігалось відновлення структурної цілісності нейронів завдяки стабілізації білоксинтезуючої і енергопродукуючої функцій цих клітин. Найбільш повне відновлення спостерігалось при дослідженні параметрів білоксинтезуючої функції. Відновлення структур, що відповідають за енергогенеруючу функцію клітин, відбувалося здебільшого у нейронах сенсомоторної зони кори головного мозку; в нейронах ядер гіпоталамуса воно

було неповним, що обумовлено досить обсяжною пострадіаційною деструкцією значної частини мітохондрій. Аналогічна закономірність спостерігалась і щодо структурної цілісності синаптичного апарату, яка практично повністю відновлювалась у нейронах сенсомоторної зони кори головного мозку (див. табл. 3).

Висновки

1. Внутрішнє радіонуклідне опромінення щурів призводить до вираженої активації вільнорадикальних процесів пероксидації, гальмування окиснофосфорильованої активності мозку та порушень його морфофункціонального стану.

2. Застосування нормобаричного гіпокситренінгу (дихання тварин газовою сумішшю з 10–12 % O_2) спричинює істотне пригнічення пострадіаційної гіперактивації ВР-процесів та підвищення активності окисного фосфорилування.

3. Морфометричне дослідження впливу гіпокситренінгу при опроміненні ^{137}Cs засвідчило відновлення структурної цілісності нейронів завдяки стабілізації білоксинтезуючої і енергопродукуючої функцій цих клітин. Найбільш повне відновлення спостерігалось при

Таблиця 3

Морфометричні параметри нервових клітин кори головного мозку і гіпоталамуса опромінених щурів, які пройшли курс гіпоксичного тренування, $M \pm m$

| Параметри | Відділи головного мозку | Контроль | Опромінення | Опромінення + гіпокситерапія |
|--|-------------------------|-----------------|-------------------|------------------------------|
| Хроматин, площа, % | кора | $38,0 \pm 3,0$ | $22,5 \pm 1,5^*$ | $34,1 \pm 1,6^* **$ |
| | гіпоталамус | $39,0 \pm 3,0$ | $25,3 \pm 1,4^*$ | $32,1 \pm 1,8^* **$ |
| Мітохондрії, площа, % | кора | $36,8 \pm 3,0$ | $26,0 \pm 2,1^*$ | $30,2 \pm 2,0^* **$ |
| | гіпоталамус | $45,4 \pm 2,8$ | $30,0 \pm 2,0^*$ | $38,2 \pm 2,2^* **$ |
| Довжина активної зони синапсу/довжина контакту | кора | $0,91 \pm 0,02$ | $0,67 \pm 0,02^*$ | $0,82 \pm 0,03^* **$ |
| | гіпоталамус | $0,80 \pm 0,02$ | $0,55 \pm 0,03^*$ | $0,70 \pm 0,02^* **$ |
| Синаптичні пухирці, кількість | кора | $85,0 \pm 6,0$ | $42,0 \pm 4,0^*$ | $72,0 \pm 4,5^* **$ |
| | гіпоталамус | $102,0 \pm 7,0$ | $55,0 \pm 5,0^*$ | $82,0 \pm 5,5^* **$ |

дослідженні параметрів білок-синтезуючої функції. Відновлення структур, що відповідають за енергогенеруючу функцію клітин, відбувалося здебільшого у нейронах сенсомоторної зони кори головного мозку.

4. Результати усього циклу експериментальних біохімічних та морфологічних досліджень дозволяють рекомендувати впровадження цього фізіотерапевтичного методу в клінічну практику з метою лікувально-профілактичного застосування при порушеннях ЦНС у хворих на пострадіаційну енцефалопатію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сутковий Д. А. Рівень активності перекисного окислення ліпідів у мозку та крові / За ред. акад. А. П. Ромоданова // Післярадіаційна енцефалопатія (експериментальні дослідження та клінічні спостереження). — К., 1993. — С. 46-57.
2. Сутковий Д. А. Зміни прооксидантного та антиоксидантного гомеостазу в мозку та крові ссавців при дії малих доз радіації // Хронічний вплив малих доз опромінення на нервову систему (Експеримент. дослідження та клініч. спостереження); За ред. акад. Ю. П. Зозулі. — К., 1998. — С. 37-79.
3. Носов А. Т., Шамасов М. І., Сутковий Д. А. Ультраструктурні та морфологічні зміни головного мозку при хронічному впливі малих доз радіації // Там же. — С. 225-277.
4. Гродзинський Д. М. Радіобіологія. — К.: Либідь, 2000. — 404 с.
5. Чайло П. П., Чоботко Г. М. Метаболічні наслідки аварії на Черно-

бильській АЕС. — К.: Чернобыльинтеринформ, 2001. — 151 с.

6. Барабой В. А., Сутковий Д. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под ред. Ю. А. Зозули. — К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. — 413 с.

7. Зозуля Ю. А., Барабой В. А., Сутковий Д. А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. — М.: Знание-М, 2000. — 344 с.

8. Меерсон Ф. З. Адаптация к высотной гипоксии // Физиология адаптационных процессов. — М.: Наука, 1986. — С. 222-250.

9. Барабой В. А., Сутковий Д. А. Адаптивна роль комплексу факторів високогір'я та активація фізіологічної антиоксидантної системи // Фізіол. журн. — 1996. — № 3-4. — С. 99-100.

10. Сутковий Д. А. Перекисное окисление липидов и окислительное фосфорилирование при стрессовых воздействиях и антистрессорное действие горных высот // Актуальные проблемы современной физиологии. — К.: Наук. думка, 1986. — С. 229-230.

11. Радиопротекторный эффект гипоксической тренировки при внутреннем облучении крыс / Е. Н. Горбань, Д. А. Сутковий, Н. В. Топольникова и др. // Гипоксия: деструктивна та конструктивна дія. — К., 1998. — С. 63-64.

12. Влияние нормобарической гипоксической тренировки на глюкокортикоидную функцию надпочечников и перекисное окисление липидов ряда органов у крыс, подвергнутых хроническому внутреннему облучению / Е. Н. Горбань, Д. А. Сутковий, Н. В. Топольникова и др. // Арх. клин. экспер. мед. — 1997. — Т. 6, № 2. — С. 123-127.

13. Пилипенко М. І., Мамотюк Є. М. Довідник із застосування міжна-

родної системи одиниць (СИ) у медицині. — Харків: Ін-т мед. радіології ім. С. П. Григор'єва АМНУ, Харків. держ. мед. ун-т, 2001. — 106 с.

14. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.

15. Романова Л. А., Стальная И. Д. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоцианата аммония // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 64-66.

16. Покровский А. А., Абрамов А. А. К вопросу о перекисной резистентности эритроцитов // Вопр. питания. — 1964 — № 6. — С. 44-49.

17. Матюшина Б. Н., Логинов А. С., Ткачев В. Д. Определение супероксиддисмутазной активности в материале пункционной биопсии печени при её хроническом поражении // Лаб. дело. — 1991. — № 7. — С. 16-19.

18. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова и др. // Там же. — 1988. — № 1. — С. 16-19.

19. Chio C. S., Tappel A. H. // Biochemistry (Wash). — 1969. — Vol. 9. — P. 2821-2827.

20. Виноградова Е. Н. и соавт. Методы полярографического и амперометрического анализа. — М., 1963. — С. 87-92.

21. Palladi G. E. A study of fixation for electron microscopy // J. Exp. Med. — 1957. — Vol. 92. — P. 285-298.

22. Ланач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.

23. Мишнер О. П., Узаров Б. Н., Власов В. В. Методы обработки медицинской информации. — К.: Вища шк., 1991. — 270 с.

УДК 616.831:612.014.482:591.553:616-092.9.259

Д. А. Сутковий, А. Т. Носов

ВПЛИВ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСИТЕРАПІЇ НА ПРО-, АНТИОКСИДАНТНИЙ, ОКИСНО-ФОСФОРИЛОВАЛЬНИЙ І МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МОЗКУ ЗА УМОВ ВНУТРІШНЬОГО ОПРОМІНЕННЯ ¹³⁷Cs

Внутрішнє опромінення шурів радіонуклідом ¹³⁷Cs призводить до суттєвої активації вільнорадикальних процесів пероксидації та гальмування окисно-фосфорильованої активності мозку. Застосування нормобаричного гіпокситренінгу сприяло підвищенню антиоксидантної активності, нормалізації до фізіологічного рівня перекисно-окисних процесів і активації окиснювального фосфорильовання в мозку. Об'єктивність отриманих даних підтверджують результати електронно-мікроскопічних і морфометричних досліджень.

Ключові слова: внутрішнє опромінення, радіонуклід ¹³⁷Cs, перекисне окиснення, окиснювальне фосфорильовання, гіпокситерапія, електронна мікроскопія, кров, мозок.

UDC 616.831:612.014.482:591.553:616-092.9.259

D. A. Sutkovoy, A. T. Nosov

INFLUENCE OF NORMOBARIC HYPOXITHERAPY ON PRO-, ANTIOXIDANT, OXIDATION PHOSPHORYLATION AND MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE BRAIN DURING INTERNAL IRRADIATION ¹³⁷Cs

The internal irradiation of rats by ¹³⁷Cs radionuclide results in significant activation of free radical processes of peroxidation and reducing oxidation phosphorylation activity of the brain. The application of normobaric hypoxytaining promoted increase of antioxidant activity, normalization up to a physiological level of peroxide oxidation processes and activating of oxidation phosphorylation in the brain. The objectivity of the received data is confirmed by results of electronic microscopical and morphometric studies.

Key words: internal irradiation, ¹³⁷Cs radionuclide, peroxide oxidation, oxidation phosphorylation, hypoxotherapy, electronic microscopy, blood, the brain.

РОЛЬ КЛІРЕНСУ АНТИПІРИНУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ У ВАГІТНИХ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Дані літератури свідчать про те, що кліренс антипірину має закономірну динаміку залежно від терміну вагітності [6]. З іншого боку, кліренс антипірину цілком адекватно відображає активність монооксигеназних систем *in vivo* [4; 7]. Нирки є головним каналом виведення антипірину, проте певна частка, що екскретується нирками, виділяється в незмінному стані [4]. Встановлено, що патологічний стан нирок здатний призвести до суттєвих порушень кліренсу антипірину [4], зокрема за умов патологічного перебігу вагітності [3]. Таким чином, метою нашої роботи є порівняння показників кліренсу антипірину у жінок за умов фізіологічного перебігу вагітності та у вагітних з хронічною патологією нирок.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено дві групи вагітних за умов фізіологічного перебігу вагітності (n=16) і вагітних із хронічним пієлонефритом (n=12) у третьому триместрі. Верифікація діагнозу «хронічний пієлонефрит» проводилася на підставі анамнезу та результатів лабораторної діагностики. Встановлено, що у вагітних із хронічним пієлонефритом спостерігається мікроальбумінурія, бактеріурія, а показники лейкоцитурії сягали значень 25 000 клітин в 1 мл сечі.

Динаміку кліренсу антипірину досліджували за даними вимірювання його концен-

трації в слині. Функціональний стан нирок досліджували при водно-сольовому навантаженні. О 7-й годині ранку натще після взяття зразків слини пацієнтки приймали разову дозу антипірину (10 мг на 1 кг маси тіла). Через годину після спорожнення сечового міхура вагітна випивала 0,25%-й розчин хлориду натрію об'ємом 0,5 % від маси тіла і впродовж 60 хв знаходилася у стані спокою в сидячому положенні, після чого спорожнявала сечовий міхур і збирала другу порцію слини. Наступні проби слини збирали з інтервалом в 1 год протягом 3 год і вивчали, зіставляючи з реакцією нирок за результатами дослідження сечі.

Концентрацію антипірину в слині та сечі визначали фотометричним методом [1] на спектрофотометрі СФ-46 (Росія) за реакцією з нітритом натрію в кислому середовищі. Концентрацію білка в сечі теж визначали фотометричним методом за реакцією з сульфосаліциловою кислотою на КФК-3 (Росія). Верифікацію мікроальбумінурії проводили з використанням тесту "Microalbuminuria" фірми "Roche" (Німеччина). Дослідження сечового синдрому виконували за методикою Нечипоренка.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням коефіцієнта Стюдента за загально визнаною методикою.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати вивчення функції нирок після водно-сольово-

го навантаження (табл. 1) демонструють відсутність статистично значущих міжгрупових відмінностей об'єму діурезу. Проте в групі пацієнтів із хронічним пієлонефритом спостерігається слабка тенденція до зростання об'єму сечі на фоні вираженого збільшення концентрації білка в сечі та зростання його екскреції. Екскреція неметаболизованого антипірину в групі з хронічним захворюванням нирок також має тенденцію до зростання (t=1,8). Аналіз вмісту антипірину в слині (табл. 2) дозволяє стверджувати, що швидкість кліренсу даної сполуки більша в організмі вагітних, хворих на хронічний пієлонефрит. Останнє підтверджується статистично значущим зниженням концентрації антипірину у пробах слини через 3, 4 і 5 год після прийому препарату.

Таким чином, результати наших досліджень показують, що швидкість кліренсу антипірину за умов хронічного пієлонефриту зростає. Спираючись на дані власних досліджень, можна зробити висновок, що у вагітних із хронічними захворюваннями нирок одночасно діяли два фактори, які могли призвести до такого результату.

З одного боку, не можна заперечувати, що порушення показників водно-сольового обміну внаслідок хронічного ураження мозкової речовини нирок може призвести до підвищення ниркової екскреції антипірину. Оскільки антипірин є досить надійним маркером водного

Показники функції нирок і ниркової екскреції антипірину у здорових вагітних і вагітних з пієлонефритом за умов водно-сольового навантаження

| Показники | Здорові вагітні, n=16 | Вагітні з пієлонефритом, n=12 |
|--|-----------------------|-------------------------------|
| Діурез, мл/год | 85±15 | 100±18 |
| Концентрація білка в сечі, мг/л | 30±6 | 77±20 P<0,05 |
| Екскреція білка, мг/год | 2,2±0,4 | 5,4±1,7 P<0,05 |
| Концентрація антипірину в сечі, мкг/мл | 19,2±2,3 | 19,9±2,2 |
| Екскреція антипірину, мг/год | 1,39±0,15 | 2,21±0,51 |

Динаміка концентрації антипірину в слині у здорових вагітних і вагітних із хронічним пієлонефритом

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

балансу в організмі [2], а зниження концентруючої здатності нирок — однією з універсальних ознак пієлонефриту, то збільшення екскреції осмотично вільної води можна розглядати як одну з причин більш інтенсивної екскреції водорозчинних речовин, у тому числі й антипірину.

З другого боку, хронічний патологічний процес у нирках може суттєво впливати на стан адаптаційних механізмів, які реалізуються під час вагітності, оскільки показники водно-сольового обміну є досить надійними параметрами прогнозування перебігу вагітності [8]. Тому не можна виключати, що зростання напруженості адаптаційних механізмів вагітних на фоні хронічного пієлонефриту є одним із факторів стимулювання потужності монооксигеназних систем, які саме і забезпечують біотрансформацію антипірину [5; 6].

Підґрунтям для таких міркувань є дані наших досліджень. У групі хворих на пієлонефрит спостерігається тенденція до підвищення об'єму діурезу і суттєве зростання ниркової екскреції антипірину. Дійсно, кореляційний аналіз показує, що існує певна позитивна залежність між екскрецією антипірину та показниками екскреції креатиніну ($r=+0,58$), а також між екскрецією антипірину та об'ємом діурезу ($r=+0,89$). Проте зіставлення абсолютних показників ниркової екскреції неметаболізованого антипірину з кількістю препарату, який надходить до організму вагітних, та з динамікою вмісту речовини в слині наводить на думку про наявність іншого механізму, який може визначати вищий кліренс антипірину в групі вагітних із пієлонефритом.

За даними літератури, значно впливають на процеси біотрансформації та екскреції антипірину у ссавців моноокси-

геназні системи, локалізовані переважно в гепатоцитах і нефроцитах [7]. Тому розглядаємо отримані результати як доказ наявності стимуляції біотрансформації антипірину.

Наші результати не дозволяють зробити висновок про органну локалізацію ферментних систем, які зазнають стимулювального впливу за умов хронічної патології нирок, але й не виключають, що порушення системних показників водно-сольового обміну призводять до системних ефектів з боку основних органів, які містять монооксигеназні ферментні комплекси.

Висновок

У вагітних із хронічним пієлонефритом у III триместрі зростає кліренс антипірину порівняно з жінками при фізіологічній вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Асатиани В. С. Биохимическая фотометрия. — М.: АН СССР, 1957. — С. 676-677.

2. Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул: Алтайс. книжн. изд-во, 1972. — 386 с.

3. Кліренс антипірину як показник ускладнення вагітності / А. І. Гоженко, Т. Я. Москаленко, С. І. Долوماتов та ін. // Зб. наук. праць. Асоціація акушерів-гінекологів України. — К.: Фенікс, 2001. — С. 150-152.

4. Заводник Л. Б., Лукиенко П. И., Бушма М. И. Оценка монооксигеназной функции печени по кинетике антипирина и его метаболитов в жидких средах организма // Фармакология и токсикология. — 1989. — 52, № 3. — С. 95-101.

5. Лакін К. М., Крылов Ю. Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. — М.: Медицина, 1981. — 344 с.

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

7. Хазанов А. И. Функциональная диагностика болезней печени. — М.: Медицина, 1988. — 304 с.

8. Salas S. P., Rosso P. A longitudinal Study of Plasma Volume and Hormonal Changes in Women with Preeclampsia // Hypertension. — 1995. — Vol. 25, N 6. — P. 1363.

За результатами обстеження двох груп вагітних: в умовах фізіологічного перебігу вагітності (n=16) і вагітних із хронічним пієлонефритом (n=12) у третьому триместрі, встановлено, що швидкість кліренсу антипірину при хронічному пієлонефриті зростає. Показано також, що динаміка антипірину в слині вагітних із хронічним пієлонефритом корелює з показниками функції нирок.

Ключові слова: антипірин, вагітні, функція нирок, хронічний пієлонефрит.

According to the inspection results of two groups of pregnant: in conditions of physiological course of pregnancy (n=16) and of pregnant with chronic pyelonephritis (n=12) in third trimester it is established that the speed of antipirine clearance in chronic pyelonephritis increases. It is shown that the antipirine dynamics in the saliva of pregnant with chronic pyelonephritis correlates with kidney function indexes.

Key words: antipirine, pregnant, kidney function, chronic pyelonephritis.

УДК 616.62-002:618.164-002:618.173

Ю. М. Дехтяр

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ АТРОФІЧНОГО ЦИСТОУРЕТРИТУ ПРИ УРОГЕНІТАЛЬНИХ РОЗЛАДАХ У ПОСТМЕНОПАУЗІ

Одеський державний медичний університет

У період, що передує менопаузі, і після її настання в 42 % жінок виникають клімактеричні симптоми, причиною яких є зниження продукції естрогенів [1; 3]. У зв'язку з естрогенним дефіцитом у клімактерії в жінок з'являються не тільки вазомоторні порушення й емоційно-психологічний дискомфорт, характерні для перименопаузи, але й атрофічні зміни в урогенітальній системі: атрофічний вагініт, цистоуретрит, порушення контролю над сечовипусканням [1; 3]. Частота урогенітальних розладів (УГР) у жінок віком 50–55 років, за даними різних авторів, сягає 50 % [1; 3]. Варто відмітити, що це неповні дані, оскільки багато жінок замовчують проблеми, пов'язані з урогенітальною атрофією, вважаючи їх невід'ємною частиною старіння.

Стойкий рецидивний перебіг, різноманітність клінічних проявів, часте поєднання хронічного циститу в жінок у пост-

менопаузі з втратою контролю над сечовипусканням, інколи резистентність до традиційних методів лікування нерідко викликають певні труднощі при обстеженні та лікуванні цих хворих, потребують застосування арсеналу урологічних діагностичних методів [2]. Існує низка принципів особливостей етіології, патогенезу і перебігу циститу в жінок похилого віку, що пояснюється анатомо-функціональними особливостями сечостатевої системи, а також особливостями антибактеріальних захисних механізмів нижніх сечових шляхів у цій віковій групі хворих [1].

Метою нашого дослідження було вивчення особливостей формування розладів акту сечовипускання і виникнення інфекційно-запальних захворювань нижніх сечових шляхів у жінок у постменопаузальному періоді.

Дослідження впливу естрогенного дефіциту на виникнення дисфункцій сечового міху-

ра в жінок у постменопаузальному періоді було проведено у двох групах на підставі клініко-анамнестичних даних порівняно з результатами додаткових методів дослідження (лабораторного, бактеріологічного, уродинамічного, інструментального, рентгенологічного, морфологічного). Першу групу становили жінки з клімактеричними розладами, що перебувають під наглядом у жіночих консультаціях (n=214), віком від 39 до 68 років (середній вік — 51,8±5,5), другу — підопічні геріатричного будинку-інтернату від 54 до 82 років (n=112), середній вік — 67,6±4,5. За клініко-анамнестичними даними, 62 (27 %) жінки в першій групі та 59 (53 %) у другій перманентно відчували різні дизуричні прояви УГР у клімактерії. Персистуючу сечову інфекцію при бактеріологічному дослідженні виявлено в 13 (6 %) і 24 (21 %) відповідно. За останні 24 міс гострий цистит перенесли 39 (15 і 24)

хворих. Мікрофлора переважно кокова, у більшості випадків — ентеробактерії (34 %). У хворих із розладами акту сечовипускання виявляли лейкоцитурію: постійно — у 39 (42 %), при загостренні — у 42 (45 %), лейкоцитурії не було в 12 (13 %) хворих.

Атрофічні зміни в структурах уrogenітального тракту є характерною ознакою менопаузи, тому в цей період інфекційні захворювання виникають частіше, ніж у репродуктивному віці. Для виявлення тяжкості атрофічних процесів у структурах уrogenітального тракту в жінок із розладами акту сечовипускання в постменопаузі використовували цитологічні методи дослідження вагінальних, уретральних мазків, осаду сечі: визначення показників зрілості епітелію, рН піхвового вмісту, вивчення вагінального мікроценозу.

Відомо, що дані вагінальної цитології та показники рН вагінального вмісту залежать від тривалості постменопаузи [1]. Нами встановлено зв'язок між значеннями зрілості уретрального і сечоміхурового епітелію та тривалістю постменопаузи (табл. 1). Зі збільшенням тривалості постменопаузи зростають атрофічні зміни епітелію, про що свідчать результати цитологічних досліджень. Так, значення зрілості епітелію сечового міхура знижується із 75 балів у пременопаузі до 51 бала в постменопаузі тривалістю більше 5 років. Більш виражених змін зазнає уретральний епітелій — 60 і 32 бали відповідно.

Проведені дослідження виявили особливості інфекційно-запального процесу в сечовому міхурі залежно від тривалості менопаузи. Серед жінок, які страждали на розлади акту сечовипускання, з тривалістю постменопаузи до 5 років, у 16 (61,1 %) хворих, незважаючи на виражені клінічні симпто-

ми, були відсутні лабораторні (лейкоцитурії не було в 9 хворих, у решти виявляли лейкоцитурію до 15 в полі зору) і бактеріологічні дані, тимчасом як ендоскопічно виявлявся атрофічний цистоуретрит. У 9 (33 %) хворих мікробіологічною особливістю була відсутність масивної колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами, спостерігалися низький ступінь бактеріурії однорідної мікрофлори, представленої грам-позитивними коками (мікробне число до 10^4) і помірна запальна реакція (до 15 лейкоцитів у полі зору). У 2 (6 %) жінок хронічний цистит характеризувався персистуючою симптоматикою, вираженою запальною реакцією, позитивними бактеріологічними даними, критичним або високим ступенем бактеріурії (мікробне число 10^5 і більше).

При тривалості постменопаузи 6–10 років у 20 (55 %) хворих на УГР у клімактерії переважали симптоми розладу сечовипускання: були відсутні лабораторне і бактеріологічне

підтвердження інфекційно-запального процесу (ступінь бактеріурії дорівнював 10^3 — у 4 випадках, 10^4 — у 2 випадках, у 14 хворих посів сечі був стерильним). У 12 (35 %) випадках — латентний цистит, у 6 (15 %) — власне хронічний цистит. При цьому склад мікрофлори зазнав певних змін: відмічалось переважання так званої «фекальної» мікрофлори і зростання титру умовно-патогенних мікроорганізмів.

При тривалості постменопаузи більше 10 років спостерігалось подальше підвищення частоти виявлення клінічно значущої бактеріурії (табл. 2) до 47 % (14 хворих): низький ступінь бактеріурії (мікробне число від $2 \cdot 10^4$ до $1 \cdot 10^5$) відзначений у 5 хворих, критичний або високий ступінь бактеріурії (мікробне число 10^5 і більше) — у 9 хворих. У 16 (53 %) хворих цієї групи, незважаючи на виражені клінічні прояви, бактеріологічні дані були відсутні, що не збігалось з клініко-лабораторними показниками при загостренні циститу.

Таблиця 1

Залежність зрілості епітелію сечового міхура й уретри від тривалості постменопаузи, n = 93

| Тривалість постменопаузи, років | n | Зрілість уретрального епітелію, бали | Зрілість епітелію сечового міхура, бали |
|---------------------------------|----|--------------------------------------|---|
| 1–5 | 27 | 60±5 | 75±4 |
| 6–10 | 36 | 39±5 | 57±6 |
| Більше 10 | 30 | 32±7 | 51±7 |

Примітка. $P < 0,001$ порівняно з групою, в якій тривалість постменопаузи — до 5 років.

Таблиця 2

Частота виявлення бактеріурії у хворих із атрофічним циститом залежно від тривалості постменопаузи, n = 93

| Ступінь бактеріурії | Тривалість постменопаузи, роки | | |
|-------------------------|--------------------------------|------------|-----------|
| | 1–5 | 6–10 | Більше 10 |
| Відсутність бактеріурії | 13 (48 %) | 12 (33 %) | 6 (20 %) |
| Низький | 11 (40 %) | 14 (38 %) | 11 (36 %) |
| Критичний | 2 (7,4 %) | 5 (13,8 %) | 7 (23 %) |
| Високий | 1 (3,7 %) | 5 (13,8 %) | 6 (20 %) |

Примітка. При виділенні у хворі асоціації бактерій враховувалось сумарне мікробне число.

Таким чином, мікробіологічною особливістю атрофічного цистоуретриту при УГР у постменопаузі, за нашими даними, незважаючи на виражені клінічні симптоми, є відсутність масивної колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами, низький ступінь бактеріурії однорідної мікрофлори, відсутня або помірна запальна реакція (до 15 лейкоцитів у полі зору) в осаді сечі, при зростаючих зі збільшенням тривалості постменопаузи атрофічних змінах епітелію сечового міхура й уретри.

З-поміж 93 хворих з порушеннями акту сечовипускання і тривалістю постменопаузи від 1 до 19 років у 63,9 % випадків нами виявлено атрофічний цистоуретрит, у 22,1 % — хронічний латентний цистит і в 14 % — власне хронічний цистит. При цьому лише в 12,7 % хворих виявлено критичний або високий ступінь бактеріурії. Отже, наявні атрофічні зміни сечового епітелію й епітелію піхви на фоні функціональних розладів акту сечовипускання, а також анатомічні особливості жіночої уретри, її незначна довжина і близьке розташування до джерел потенційно уропатогенної мікрофлори створюють сприятливі умови для розвитку вторинної інфекції сечових шляхів. Вважаємо, що мікробіологічна діагностика у хворих з порушеннями сечовипускання в постменопаузі є обов'язковою, оскільки в зв'язку з відсутністю інфекційного компонента в ге-

незі атрофічного цистоуретриту призначення антибіотиків при цій патології є необґрунтованим.

Нами проведено дослідження впливу естрогенного дефіциту на якість сечовипускання в трьох групах (табл. 3). Першу (контрольну) групу (n=30) становили соматично здорові жінки дітородного віку, другу (n=32) — жінки в постменопаузі, які не скаржилися на розлад акту сечовипускання, третю (n=64) — хворі з рецидивним і хронічним циститом у клімактерії. Середній вік пацієнток у третій групі становив 45–75 років ($59,2 \pm 7,5$), тривалість постменопаузи — 3–23 роки ($9,4 \pm 5,5$). Оцінка стану сечовипускання проводилася шляхом реєстрації ритму сечовипускань протягом 2–3 днів у звичних (домашніх) умовах. Для виключення впливу запального процесу на формування розладів акту сечовипускання дослідження в 3-й групі проводилося в період ремісії.

При порівнянні отриманих даних з контрольними у другій групі у 18 (56 %) жінок визначалися справжня полакіурія ($9,7 \pm 1,3$) і нічна полакіурія (1,6), зниження середнього ефективного об'єму сечового міхура на (36 ± 3) %, у 5 (15 %) жінок — нечасте сечовипускання (до 5 разів на добу) і збільшення середнього ефективного об'єму сечового міхура на (27 ± 5) %. У третій групі в 52 (81 %) хворих виявлено справжню полакіурію ($12 \pm 2,5$) і нічну полакіурію

($3,0 \pm 1,5$), зниження середнього ефективного об'єму сечового міхура на (48 ± 8) %, 27 (42 %) пацієнток відчували імперативні позиви до сечовипускання. При цьому в 39 (61 %) жінок були наявні окремі нормальні порції сечі. У 6 (9 %) хворих визначалося нечасте сечовипускання при збільшенні середнього ефективного об'єму сечового міхура на (74 ± 12) %.

Таким чином, уже при аналізі добового ритму сечовипускань можна відзначити, незважаючи на різноманітність клінічних проявів, у більшості хворих однотипні порушення резервуарної функції сечового міхура, частіше пов'язані з гіперактивністю. Ці дані підтверджують роль естрогенного дефіциту в генезі розладів акту сечовипускання в постменопаузальному періоді й дозволяють визначити сечову інфекцію як вторинний прояв атрофічних процесів у структурах урогенітального тракту. Виникнення симптомів розладів сечовипускання можна пояснити підвищеною чутливістю атрофічної слизової оболонки уретри і сечоміхурового трикутника до потрапляння навіть мінімальних порцій сечі. Наявність асептичного запалення в ділянці сечоміхурового трикутника і проксимальної уретри при повному порушенні бар'єрних механізмів може призвести згодом до розвитку інфекційного запалення.

Нами проведено порівняльний аналіз порушення сечовипускання в жінки у постменопаузі з неускладненими й ускладненими мікробно-запальним процесом дисфункціями сечового міхура. Це було зроблено з метою виявлення ролі запалення сечового міхура у формуванні порушень сечовипускання. Встановлено, що всі без винятку дисфункції сечового міхура виявляються як в ускладненому інфекційно-за-

Таблиця 3

Характеристика ритму й ефективності сечовипускання в основних і контрольній групах

| Показники | 1-ша група, n=30, | 2-га група, n=32, | 3-тя група, n=64, |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| Полакіурія | $5,2 \pm 1,1$ | $8,1 \pm 1,3$ | $10,2 \pm 1,9$ |
| Нічна полакіурія | 0,4 | $1,6 \pm 0,4$ | $2,7 \pm 0,7$ |
| Середній ефективний об'єм сечового міхура, мл | $230,0 \pm 20,0$ | $187,5 \pm 37,5$ | $136,3 \pm 39,0$ |
| Залишкова сеча, мл | 5,0 | $22,0 \pm 8,0$ | $41,2 \pm 12,0$ |

пальним процесом, так і в неускладненому варіантах, симптоматика яких загалом однотипна. Деякі відмінності полягають у тому, що у разі приєднання запалення відбувається посилення полакіурії в середньому на 16 %, імовірно, у зв'язку з підвищенням рефлекторного збудження сечового міхура за рахунок подразнювальної дії факторів запалення. Зменшення в деяких випадках інтенсивності симптомів стресового нетримання сечі теж пов'язуємо з підвищенням рефлекторного збудження.

Таким чином, було підтверджено високу частоту розладів сечовипускання в жінок у постменопаузі, що дорівнює 27 % серед хворих із клімактеричним синдромом і 62 % у закритій популяції жінок похилого віку.

Встановлено зв'язок між значеннями зрілості уретрального і сечоміхурового епітелію і тривалістю постменопаузи. Проведеними дослідженнями виявлено особливості інфекційно-запального процесу в сечовому міхурі залежно від тривалості менопаузи. У 93 хворих із порушенням акту сечовипускання і тривалістю постменопаузи від 1 до 19 років у 63,9 % випадків виявлено атрофічний цистоуретрит, у 22,1 % — хронічний латентний цистит і в 14 % — власне хронічний цистит.

Незважаючи на всі наявні умови для розвитку вторинної інфекції в жінок з урогенітальними розладами в постменопаузі, а саме: атрофічні зміни сечового епітелію й епітелію піхви на фоні функціональних роз-

ладів акту сечовипускання, а також анатомічні особливості жіночої уретри, лише в 12,7 % хворих виявлено критичний або високий ступінь бактеріурії. Подальший розвиток повинні одержати дослідження якісно інших, ніж у репродуктивному віці, механізмів захисту урогенітального тракту від розвитку вторинної інфекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балан В. Е., Елисеєва Н. А. Гормональная терапия климактерических расстройств. — М., 1994. — С. 17-19.
2. Возианов А. Ф., Люлько А. В. Атлас-руководство по урологии: В 3-х томах. — 2-е изд. — Днепропетровск: РВА Дніпро-VAL, 2001. — Т. 1. — 692 с.
3. Koninckx P. R., Lauweryns J. A., Cornillie F. J. A New Approach in the Treatment of Climacteric Disorders. — Berlin; N. Y., 1992. — P. 37-53.

УДК 616.62-002:618.164-002:618.173

Ю. М. Дехтяр

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ АТРОФІЧНОГО ЦИСТОУРЕТРИТУ ПРИ УРОГЕНІТАЛЬНИХ РОЗЛАДАХ У ПОСТМЕНОПАУЗИ

Проведені дослідження виявили особливості інфекційно-запального процесу у сечовому міхурі залежно від тривалості менопаузи. Із 93 хворих із порушенням акту сечовипускання і тривалістю постменопаузи від 1 до 19 років у 63,9 % виявлено атрофічний цистоуретрит, у 22,1 % — хронічний латентний цистит, у 14 % — власне хронічний цистит. При цьому лише в 12,7 % випадків виявлено критичний чи високий ступінь бактеріурії. Встановлено зв'язок між значеннями зрілості уретрального і сечоміхурового епітелію та тривалістю постменопаузи.

Ключові слова: постменопауза, урогенітальні розлади, атрофічний цистит.

UDC 616.62-002:618.164-002:618.173

Yu. M. Dekhtyar

FEATURES OF ATROPHIC CYSTOURETHRITIS PATHOGENESIS OF UROGENITAL DISORDERS DURING POSTMENOPAUSE

The carried out researches revealed features of pyo-inflammatory process in a bladder depending on duration of menopause. In 93 patients with infringement of urination and duration of postmenopause at the age from 1 to 19 in 14 % of patients the chronic cystitis was revealed: in 63.9 % — atrophic cystourethrics, in 22.1 % — chronic latent cystitis. Thus only in 12.7 % of patients the critical or high degree of bacteriuria was revealed. Connection between maturity values of urethral and bladder epithelium and duration of postmenopause is established.

Key words: postmenopause, urogenital disorders, atrophic cystitis.

УДК 618.14-007.66:612.64

С. В. Дерішов

БІОФІЗИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ПЛОДА У ЖІНОК ІЗ ПРИРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ МАТКИ

Одеський державний медичний університет

Однією з основних систем, відповідальних за формування умов, необхідних для нормального розвитку плода, є фетоплацентарна система. Ускладнення вагітності, захворювання матері часто призводять до різноманітних змін у плаценті,

істотно порушуючи її функцію, що негативно впливає на стан плода, спричинює розвиток гіпоксії та затримку його росту [1]. У зв'язку з цим діагностику неспроможності фетоплацентарної системи зраховують до актуальних про-

блем акушерства [2]. Перебування регуляції кровообігу в організмі жінки під час вагітності передусім стосується судинної системи матки, метаболічних змін — максимальна інтенсифікація гемоциркуляторних процесів [3].

Вагітні з мюллеровими аномаліями мають природжену патологію кровообігу матки, особливо на рівні мікрогемодинаміки [4]. Спіральні артерії, що живлять міжворсинчастий простір, мають більш звивистий хід і менший калібр, ніж у нормі, у зв'язку з чим інтенсивність гемоперфузії на рівні децидуально-міометрального з'єднання може знижуватися на 25–30 %. Патологічні зміни спіральних артеріол збільшуються також внаслідок запальних захворювань ендометрія після перенесених раніше мимовільних абортів і вишкрібів стінок порожниці матки. У зв'язку з цим частота плацентарної недостатності у вагітних із природженими вадами розвитку матки становить, за нашими даними, 22–25 % випадків, внаслідок цього відсоток перинатальної захворюваності й смертності більший, ніж у популяції [5; 6].

Вважається, що найбільш повне уявлення про умови життєдіяльності плода можна отримати за допомогою визначення фетального біофізичного профілю на основі оцінки даних нестресової антенатальної кардіотокографії (КТГ), результатів ультразвукового визначення тону, дихальної й рухової активності плода, об'єму навколоплідних вод [1]. Висока чутливість і специфічність даних тестів пов'язана зі сполученням маркерів гострого фетального дистресу (серцева діяльність, м'язовий тонус, рухова активність) і хронічного порушення стану плода (кількість навколоплідних вод) [7].

Для комплексної оцінки основних параметрів біофізичного профілю плода найбільшого поширення набула шкала F. Mannig і співавторів (1987), а також A. Vintzileos і співавторів (1983). В останній ме-

тодиці введено додатковий критерій — ступінь зрілості плаценти.

Мета дослідження — оцінити біофізичний профіль плода у вагітних з аномаліями розвитку матки перед розродженням для визначення своєчасної й обґрунтованої тактики ведення пологів.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 56 вагітних із верифікованим діагнозом «природжена вада матки», з них у 41 (73,2 %) діагноз було визначено до вагітності, у 15 (26,8 %) — під час проведення УЗД у ранніх термінах. Сідлоподібну матку мали 26 вагітних, 17 — дворогу, 13 — внутрішньоматкову перетинку. Середній вік жінок становив $(28,3 \pm 2,4)$ року.

Така вагітність ускладнювалася загрозою її переривання у 38 жінок (67,9 %), ІЦН була коригована в 24 (42,9 %) випадках, із приводу ЗВУР плода на стаціонарному лікуванні перебувало 18 (32,1 %) пацієнток. З екстрагенітальної патології найбільш часто траплялося загострення хронічного пієлонефриту — у 15 вагітних (26,8 %).

Основну групу становили 32 вагітні, контрольну — 24 жінки. Усім жінкам основної групи перед пологами проводили оцінку біофізичного профілю плода. Основні параметри жінок обох груп були однакові.

Дослідження виконували за допомогою ехосканера “Doppler A-2200” конвексним датчиком 3,5 МГц й монітора Sonicaid TEAM Fetal Monitor, що забезпечує запис і подальший комп'ютерний аналіз параметрів серцевої діяльності, рухової активності плода й тону матки.

Оцінку біофізичного профілю плода здійснювали за ме-

тодикою, запропонованою A. Vintzileos (1983).

Параметри біофізичної активності плода вивчали у положенні вагітної на лівому боці протягом 30–45 хв.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті дослідження біофізичного профілю плода у жінок із мюллеровими аномаліями при записі КТГ спостерігалися патологічні зміни варіабельності серцевого ритму плода, що проявлялося зниженням коливань ЧСС чи зменшенням амплітуди осциляцій, зниженням тривалості варіабельності ритму. У 21 % випадків КТГ мала вигляд монотонної кривої. Тривалість такого типу серцебиття становила 76 % запису. Досить часто (27,3 %), особливо при передчасних пологах, спостерігався сальтаторний тип варіабельності КТГ. У багатьох спостереженнях за період моніторингу реєструвалися лише поодинокі низькоамплітудні акцелерації.

Кількість децелерацій була більша, ніж у вагітних у популяції, крім цього, відмічалось збільшення їхньої тривалості й амплітуди. У більшості випадків реєструвалися ранні децелерації середнього ступеня тяжкості.

Згідно з результатами дослідження біофізичного профілю плода, серед маркерів гострого фетального дистресу, крім ареактивного НСТ, часто зустрічалися зміни з боку дихальних рухів плода (ДРП), у вигляді скорочення епізодів і порушення форми ДРП аж до їхньої повної відсутності, що спостерігалось у 12 (21,4 %) вагітних.

У половині спостережень було зареєстровано поодинокі нерегулярні ДРП. При передчасних пологах у всіх спостереженнях були відмічені ДРП,

причому в більшості випадків спостерігалися регулярні дихальні рухи тривалістю 20 с і більше.

При вивченні рухової активності плода відмічалось зменшення епізодів рухової активності, ізольовані рухи кінцівок.

Тим часом у 10 вагітних (17,9 %) спостерігалось підвищення рухової й дихальної активності плода. Протягом усього періоду дослідження відзначалися бурхливі генералізовані рухи плода, виражена екскурсія грудної клітки, дихальні рухи мали патологічний характер. При кардіомоніторному дослідженні виявлено тахікардію (180–190 уд./хв).

Низька загальна оцінка біофізичного профілю плода (менше 8 балів) спостерігалась у 7 вагітних (21,9 %).

При низькій оцінці параметрів біофізичного профілю плода у вагітних основної групи розродження проводилось шляхом кесаревого розтину. Оцінка новонароджених за шкалою Апгар у 25

(78,1 %) випадках становила 8 і більше балів, у 7 (21,9 %) — 7 балів.

У 7 (29,1 %) вагітних контрольної групи в зв'язку з ускладненнями процесу пологів виконано кесарів розтин в ургентному порядку. Оцінка за шкалою Апгар становила 8 і більше балів — у 12 (50 %) дітей, 7 балів — у 9 (37,5 %), 6 балів — у 3 (12,5 %).

Висновки

1. Дослідження біофізичного профілю плода перед пологами у вагітних із природженими вадами розвитку матки виявляє в 21,9 % випадках зміни у функціональному стані системи «мати — плацента — плід», що пов'язано зі змінами в системі кровообігу матки.

2. При стабільній низькій загальній оцінці біофізичного профілю плода перед пологами у вагітних із природженими аномаліями розвитку матки необхідно проводити розродження шляхом кесаревого розтину для зниження перинатальної захворюваності.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Біофізичний моніторинг плода* / Л. Б. Маркін, Б. М. Венцківський, К. В. Воронін, О. З. Гнатейко, О. О. Коритко, В. О. Потапов. — Львів: Світ, 1993. — 66 с.

2. *Невідкладні стани в акушерстві та гінекології* / Г. К. Степанківська, Б. М. Венцківський, Л. В. Тимошенко та ін. — К.: Здоров'я, 2000. — 672 с.

3. *Зелинский А. А., Маркин Л. Б., Мних Л. В.* Антенатальная кардиотокография. — Одесса: ОКФА, 2001. — 176 с.

4. *Адамян Л. В., Кулаков В. И., Хащукоева А. З.* Пороки развития матки и влагалища. — М.: Медицина, 1998. — 374 с.

5. *Дерішов С. В.* Профилактика задержки внутриутробного развития плода у женщин с врожденными пороками развития матки: 36. наук. праць. Асоціація акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2003. — С. 102-104.

6. *Michalas S. P.* Outcome of pregnancy in women with uterine malformation: evaluation of 61 cases // *Int. J. Gynecol. Obstet.* — 1999. — Vol. 35. — P. 215-219.

7. *Electronic Fetal Heart Rate Monitoring: Research Guidelines for Interpretation* / The National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Work-shop // *JOGNN.* — 1997. — Vol. 26, N 6. — P. 635-640.

УДК 618.14-007.66:612.64

С. В. Дерішов

БІОФІЗИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ПЛОДА У ЖІНОК ІЗ ПРИРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ МАТКИ

У статті описано результати дослідження біофізичного профілю плода перед пологами у вагітних із природженими вадами розвитку матки. Оцінка отриманих результатів дозволила виробити найбільш адекватну тактику розродження, внаслідок чого створюються передумови для зниження перинатальної захворюваності в даній групі жінок.

Ключові слова: біофізичний профіль плода, природжені вади матки.

UDC 618.14-007.66:612.64

S. V. Derishov

THE FETAL BIOPHYSICAL PROFILE IN WOMEN WITH CONGENITAL ANOMALIES OF UTERINE DEVELOPMENT

The article deals with the fetal biophysical profile results estimation in women with congenital anomalies of uterine development before labors. The obtained results allowed to work out the labors adequate tactics for the perinatal morbidity decrease methods developing in that group of women.

Key words: fetal biophysical profile, uterine congenital anomalies.

ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ВУГЛЕЦЕВОГО АЛМАЗОВМІСНОГО ШАРУ НА ПОВЕРХНІ ІМПЛАНТАТА З ЛЕГКОЇ КЕРАМІКИ НА ОРГАНІЗМ ЩУРІВ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Вступ

Імплантація небіологічних матеріалів і систем, які вводять в організм на тривалий час, висуває на перший план гостру проблему взаємодії живої та неживої матерій. У галузі біомедичного матеріалознавства та конструювання триває пошук нових матеріалів, що задовольняють потреби сьогодення, для виготовлення конструкцій та ендопротезів з метою заміни тих матеріалів, які застосовуються нині [1].

Ретельний аналіз медичних матеріалів показав, що найкращі клінічні результати з імплантації були завжди пов'язані з вуглецем [2–4].

Багаторічне вивчення вуглецю у вигляді алмазу як екстремального стану речовини, що має дивовижно цілісну систему, яку теоретично можна зарахувати до сітчастих гіпермолекулярних полімерів, ще у 1987 р. привело авторів, науковців Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова, до ідеї, що саме цей матеріал може забезпечити найвищу біосумісність із будь-яким іншим, якщо на його поверхні створити шар, близький до алмазу за властивостями. Цей шар мав би низку унікальних параметрів для забезпечення довговічного симбіозу живого організму з імплантованим стороннім матеріалом, оскільки створення якогось універсального матеріалу неможливо з погляду технічних вимог до імплантатів за місцем призначення.

Починаючи з 1980-х років, авторами ідеї синтезуються та вивчаються вуглецеві шари з властивостями, що наближаються до алмазу [5]. Дослідження взаємодії своєрідних оболонки, синтезованих на різних матеріалах, з живим організмом є основним напрямком досліджень [6; 7] як складова внутрішнього захисту людини від дії абіотичної матерії.

Тема статті відповідає авторській розробці легкого керамічного матеріалу, який можна буде використовувати для деяких типів імплантатів.

Мета даної роботи полягає у визначенні впливу вуглецевого алмазовмісного шару, яким модифіковано поверхню керамічного легкого матеріалу, на організм щурів при імплантації у м'язові тканини.

Завдання дослідження:

1. Вивчити лейкоцитарну реакцію (η_1) щурів на керамічний матеріал і такий, поверхня якого модифікована алмазовмісним шаром.

2. Встановити характер лейкоцитарної реакції на чистий вуглець.

3. Визначити вплив алмазовмісного шару на перебіг гострого експерименту та характер лейкоцитарної реакції.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар, утримуваних на стандартному раціоні віварію в умовах вільного пересування. Для експерименту були відібрані особи-

ни масою 200–250 г і віком 4–5 міс.

До початку досліджень протягом тижня обстежували стан усіх експериментальних тварин. Вивчали поведінкові реакції, динаміку маси, визначали кількість лейкоцитів, еритроцитів, вміст гемоглобіну, швидкість осідання еритроцитів і зміни параметрів, лейкоцитарну формулу крові кожної тварини.

Для серії дослідів з вивчення чистого керамічного матеріалу щурів розподілили за такими групами: I група — інтактні тварини; II група — контрольна (операція без імплантації); III група — дослідна, до якої увійшли щури, яким було імплантовано зразки легкої кераміки, що мала великі, в тому числі наскрізні, пори та отвори для самофіксації у тканинах. Керамічний матеріал для експерименту формувався та випалювався за технологією, що дозволяла отримати наскрізні пори великого розміру, завдяки яким при малій масі зразків забезпечувалася щільність матеріалу 1,2 г/см³. Зразки мали прямокутну форму 5x10 мм і товщину 1 мм.

Для серії дослідів керамічного матеріалу, поверхню якого модифікували алмазовмісним вуглецевим шаром, щурів було розподілено також на три групи: I* група — контрольна (операція без імплантації); II* група — порівняльна (тваринам імплантували зразки чистого графіту, що також є джерелом вуглецю при синтезі поверхневого шару); III* група — щури, яким було імплантовано кера-

Порівняльна оцінка показника лейкоцитарної реакції для щурів з імплантацією немодифікованого керамічного імплантата

| Термін | n_1^k контроль (оперовані) | n_1^e експеримент (імплантація) | Δn_1 ($n_1^e - n_1^k$) | $\Delta n_1, \%$ |
|----------------|------------------------------------|---|-------------------------------------|------------------|
| До операції | 6,5±0,15 | 8,1±0,18* | 1,6 | 24,6 |
| Після операції | | | | |
| 7 діб | 6,9±0,21 | 9,2±0,15* | 2,3 | 33,3 |
| 14 діб | 7,5±0,09 | 9,8±0,22* | 2,3 | 30,7 |
| 21 доба | 8,3±0,14 | 10,4±0,12* | 2,1 | 25,3 |
| 1 міс | 7,5±0,11 | 10,6±0,25* | 3,1 | 41,3 |

Примітка. * Вірогідність різниці результатів з контрольною групою, $P \leq 0,05$.

міку з шаром алмазовмісного вуглецю, синтезованого з чистого графіту, що модифікував її поверхню.

Зразки кераміки відбирали за механічними та сорбційними властивостями.

Одночасно, за єдиною технологією, було виготовлено керамічні імплантати з подальшою модифікацією поверхні. Синтез алмазовмісного вуглецевого шару проводився не раніше, ніж за місяць до імплантації. Структуру алмазовмісного вуглецевого шару досліджували за допомогою методу інфрачервоної спектроскопії на зразках-відбитках. Імплантацію здійснювали у м'язові тканини, операційну рану зашивали вузловим швом.

Після імплантації дослідження проводили за трьома тестами:

1) визначення змін маси тіла;
2) вивчення моторної активності тварин за тестом «відкриті поле»;

3) гематологічний тест — підрахунок кількості лейкоцитів та еритроцитів в камері Горяєва на пробі крові 1 мм³, взятої з хвостової вени; вміст гемоглобіну, швидкість осідання еритроцитів визначали за стандартною методикою. Визначали також лейкоцитарну формулу.

Результати дослідження та їх обговорення

Щоденна візуальна оцінка реакції тканин свідчила, що операційна рана в усіх прооперованих тварин загоювалася без ознак запалення. Повне загоювання наставало на 3–5-й день після операції. За моторикою та апетитом прооперовані тварини не відрізнялися від щурів інтактної групи. Їх основні гематологічні показники, які вимірювалися кожні 3–4 дні протягом місяця, мали зовсім незначні відхилення порівняно з інтактною групою. Відмінності відзначалися лише у кількості лейкоцитів.

Аналіз I і II груп показує (рис. 1), що для інтактних тва-

рин (крива 1) під час експерименту кількість лейкоцитів практично є сталою величиною, а при проведенні операції без імплантації (контроль) кількість лейкоцитів протягом місяця поступово зростає за експонентою до екстремального значення, після якого відбувається плавний або різкий спад (відповідно криві 2 і 3). Аналізуючи форму кривих, виявили, що вони є сумарною характеристикою двох складових з максимумами на 14-й та 21-й день. За отриманими раніше даними для деяких щурів максими достатньо відрізняються.

Найбільш чіткою є характеристика, представлена на рис. 1 кривою 4. Встановлено, що лейкоцитоз не є нейтрофільним або моноцитарним, тобто його не можна зарахувати до якоїсь патології. Реакція на проведення операції без імплантації при доволі ранньому зовнішньому загоюванні рани може вказувати на значне травмування тканин. При цьому, ймовірно, клітинне відновлення тканин відбувається повільно на фоні глибокого, але слабого запального процесу, на який можуть також нашаровуватися особливості індивідуальної реактивності організму.

Зовсім інший характер змін у кількості лейкоцитів протягом нетривалого післяопераційного періоду після введення зразків кераміки (див. крива 5). Як бачимо, експонента змінює знак,

і лейкоцитарна реакція є більшою як за кількістю лейкоцитів, так і за швидкістю у перші післяопераційні дні.

Порівняння показників у експериментальній та контрольній групах показало, що реакція на імплантат навіть в екстремальні для операційної травми терміни має перевищення на 14-й день (30,7 %) і 21-й (25,3 %) день (таблиця). Ці дані характеризують реакцію в цілому, тобто на матеріал і на його форму. Як і в контрольній групі, не спостерігалось зовнішніх ознак запального процесу навіть через день після операції, тому пояснити пік реакції на 30-й день можна швидше хронічним запаленням. Відомо, що воно може відбуватися без ексудативного процесу, а включати локальні клітинні зміни [8].

На рис. 2 показано лейкоцитарні реакції, характерні для графіту (крива 4) та керамічного матеріалу з шаром вуглецю (крива 3), який, за даними інфрачервоної спектроскопії, має смугу поглинання з максимумом в області 3,5 мкм. Це свідчить про те, що синтезований вуглецевий шар, який взагалі є кристалографічною композицією різних форм вуглецю (графіту, карбону, алмазу), має в даній структурі достатньо виражену мікрокристалічну фазу алмазу. Такі шари було нами названо алмазовмісними (група III*).

Порівняння проводилося з групами I, II, III, I*, II*. За тех-

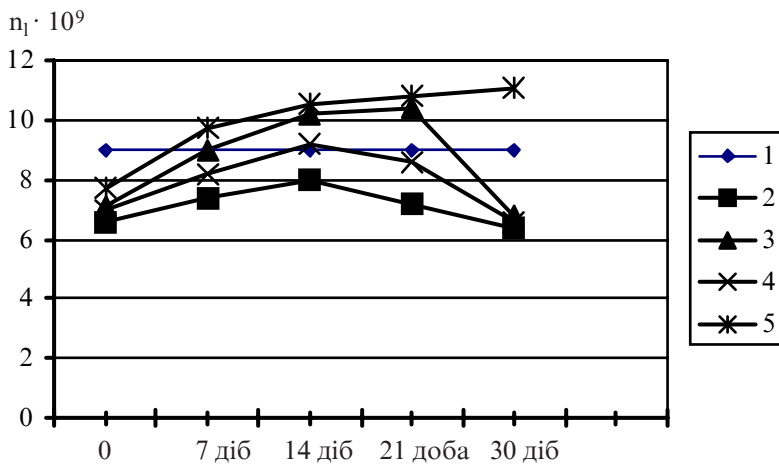


Рис. 1. Характер лейкоцитарної відповіді організму на операційне втручання та введення немодифікованого керамічного імплантата:

1 — інтактні тварини; 2, 3, 4 — типові характеристики операції без імплантації у різних тварин; 5 — тварини, яким було імплантовано керамічний матеріал

нікою виконання операція в усіх групах була однаковою. За загальною формою криві чистого графіту та операції без імплантації подібні, але у випадку графіту максимум лейкоцитарної реакції зміщується на 14-й день (див. рис. 2, криві 2, 4). Характерним для нього є досягнення вже на 21-й день майже доопераційних значень кількості лейкоцитів. У разі операції без імплантації (крива 2), якщо проекстраполювати криву, доопераційних показників буде досягнуто за межами терміну експерименту (1 міс).

Оцінюючи інтенсивність реакції за концентрацією лейкоцитів, виявили, що сама операційна травма спричинює більш

інтенсивну реакцію. Проте якщо оцінювати швидкість процесу, то більша реакція спостерігається при імплантації графіту (див. рис. 2, крива 4). Таким же швидким у цьому випадку є й зменшення кількості лейкоцитів після досягнення максимального значення.

Аналізуючи цю ситуацію, можна припустити, що при імплантації графіту операційне втручання стає ніби-то незначним. Вуглець у вигляді графіту врівноважується з організмом приблизно у 1,5 разу швидше, ніж чистий керамічний матеріал.

Проаналізуємо, що відбувається, коли після імплантації з тканинами організму контактує інша форма вуглецю — алмазовмісний шар.

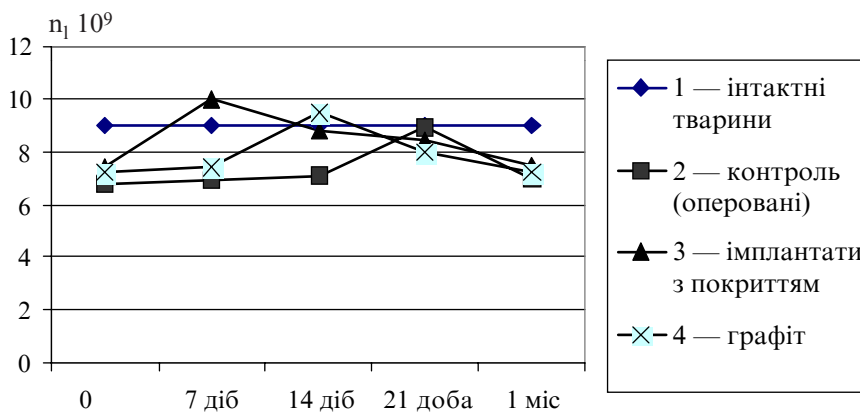


Рис. 2. Порівняльна характеристика лейкоцитарної реакції на вуглецевий імплантат

На рис. 2 (крива 3) наведено результат, характерний саме для таких зразків. Як і для графіту, реакція має велику швидкість, за інтенсивністю вона майже вдвічі більша за графіт. Крива реакції має один максимум і такий самий кут нахилу, що і для графіту. Це свідчить про подібні механізми адаптації у живому. Характерною ознакою було те, що максимум реакції припадав завжди на 7-й день після імплантації. На відміну від графіту, з 14-го дня закон спаду кількості лейкоцитів змінюється і швидкість зменшення повільнішає. При цьому до операційних значень кількості лейкоцитів не досягається за термін експерименту. Можливо, з часом почала впливати глибинна мікропориста структура кераміки, яка за технологією могла не мати вуглецевого шару. Втім, можна стверджувати, що маскування імплантата відбувається, а якщо проекстраполювати характеристику лейкоцитарної реакції (див. рис. 2) на алмазовмісний вуглець за законом спаду, то можна побачити, що реабілітація організму для випадку модифікованого зразка має бути ще більш швидкою, ніж для графіту. Цей висновок збігається з попередніми результатами, які показали скорочення термінів реабілітації при клінічних дослідженнях нових полімерних моделей офтальмологічних протезів [9] у 1,5–2 рази, а в деяких випадках ще більше.

Висновки

Результати проведених досліджень дають підставу вважати, що алмазовмісний вуглецевий шар впливає на перебіг післяопераційного періоду. Завдяки йому відбувається маскування керамічного матеріалу зі зміною характеру лейкоцитарної реакції, яка стає подібною до реакції на чистий вуглець у вигляді графіту. Проте, незважаючи на більшу інтенсивність реакції на алма-

зовмісний шар, вона не тільки зміщена на дуже ранні терміни, а й швидше минає. Це вказує на більш швидке врівноваження між організмом та імплантатом. Загалом отримані результати узгоджуються з попередніми дослідженнями алмазовмісної оболонки [7; 9], напрямком яких є перспективним у розвитку фундаментальних механізмів взаємодії абіотичних і живих структур.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зарацян А. К., Пашиян С. А., Манукян С. А. Определение биосовместимости некоторых материалов на основе углерода // Журн. эксперимент. и клин. медицины. — 1987. — Т. XXVII. — С. 35-38.
2. Филатова И. А., Катаев М. Г. Сравнительная характеристика синте-

тических имплантатов для формирования опорно-двигательной культуры // Вестн. офтальмологии. — 1996. — Т. 112, № 3. — С. 33-35.

3. Бакутин В. В., Максимова Л. В. Субсклеральная меридиональная пластика с применением аллоплантов из углерода в микрохирургическом лечении некомпенсированной открытоугольной глаукомы // Офтальмологический журнал. — 2000. — № 1. — С. 39-40.

4. Применение углеродных материалов в ведущей медицине / Т. С. Юмашев, И. Н. Лавров, В. И. Костиков и др. // Ортопедия, травматол. и протезирование. — 1982. — № 8. — С. 62-64.

5. Прокопчук Е. О., Клименкова Н. Т. О характере поглощения алмазоподобных пленок в области 2–6 мкм // Алмаз в электронике: Сб. докл. координационных совещаний. — Одесса, 1989. — С. 181-185.

6. Клименкова Н. Т., Прокопчук Е. О. Оболочка из экологически чистого

того материала для внутреннего протезирования // Экологичность технологических процессов: Сб. статей. — Одесса, 1997. — С. 104-105.

7. Клименкова Н. Т., Прокопчук Е. О., Ворона Ю. В. Влияние особенностей теплообмена имплантата с окружающей средой на срок реабилитации // Материалы IV междунар. форума «Тепломассообмен ММФ». — Минск, 2000. — Т. 7. — С. 94-100.

8. Вильямс Д. Ф., Роуф Р. Имплантаты в хирургии. — М.: Медицина, 1978. — С. 197-199.

9. Пат. 34462 UF, МКІ А 61F 2/16, А 61L 27/00. Штучний кришталік / Н. Т. Клименкова, Г. Ю. Венгер, Є. О. Прокопчук, С. В. Колесніченко. — № 3687 — XI. Заявл. 15.12.1993 у редакції 1.06.2000 № 1771 — 11. — Опубл. 28.02.2000. Бюл. № 1; 15. 03. 2001. Бюл. № 2.

УДК 591.11.1:57.089.6

Н. Т. Клименкова, Є. О. Прокопчук, А. Ю. Шевченко
ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ВУГЛЕЦЕВОГО АЛМАЗОВІСНОГО ШАРУ НА ПОВЕРХНІ ІМПЛАНТАТА З ЛЕГКОЇ КЕРАМІКИ НА ОРГАНІЗМ ЩУРІВ

Вивчалася лейкоцитарна реакція на імплантацію в організм щурів легкого керамічного матеріалу, чистого вуглецю у вигляді графіту та у вигляді алмазовмісної вуглецевої оболонки, що покриває керамічний матеріал.

Встановлено, що лейкоцитарні реакції на керамічний матеріал, поверхня якого модифікована алмазовмісною вуглецевою оболонкою, та на чистий вуглець у вигляді графіту подібні, що свідчить про можливість маскування оболонкою матеріалу імплантата.

Чисті вуглецеві матеріали зміщують максимум лейкоцитарної реакції на більш ранні післяопераційні терміни та скорочують термін реабілітації організму.

Ключові слова: лейкоцитарна реакція, кераміка, алмазовмісна оболонка.

UDC 591.11.1:57.089.6

N. T. Klimentkova, E. O. Prokopchuk, A. Yu. Shevchenko
ANALYSES OF INFLUENCING OF A CARBONIC DIAMOND-CONTAINING LAYER ON A SURFACE OF AN IMPLANT FROM MILD CERAMICS ON THE RATS' ORGANISM

The leukocytic reaction to an implantation into the rats' organism of mild ceramic material, clean graphitic carbon and by the way of diamond-containing carbonic shell covering ceramic material were studied.

It is established, that the leukocytic reaction to ceramic material with a surface, modified by diamond-containing carbonic shell and to clean carboneum in the form of graphite are alike, that testifies to a capability of masking by material implant shell.

It is detected, that the clean carbonic materials displace maximum of leukocytic reaction on early postoperative terms and reduce terms of an aftertreatment of an organism.

Key words: leukocytic reaction, ceramics, diamond-containing carbonic shell.

УДК 616.12-008.331.1

Л. І. Чернега, Л. А. Ковалевська

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ДИРОТОНУ І СТАМЛО У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Одеський державний медичний університет

Артеріальна гіпертензія (АГ) посідає провідне місце в структурі внутрішніх захворювань. У 2000 р. в Україні зареєстровано 7 млн 645 тис. осіб, що страждають на гіпер-

тонічну хворобу, та ще 193 тис. пацієнтів — на вторинну гіпертонію. Артеріальна гіпертензія сприяє частішому виникненню інсультів, інфарктів, серцевої недостатності, раптової смер-

ті. В Україні зареєстровано зростання поширеності артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця (ІХС), цереброваскулярних порушень, мозкових інсультів. Подібна тенден-

ція спостерігається і в Одеській області (поширеність гіпертонічної хвороби серед дорослих людей у 1999 р. становила 17 092,9 на 100 тис. населення, в 2000 р. підвищилася до 18 181,7; а захворюваність у 1999 р. становила 1943,9, а у 2000 — 2059,7). Особливо ця тенденція спостерігається в осіб працездатного віку [1].

Така ситуація потребує посилення заходів щодо профілактики та лікування АГ. У 1999 р. на державному рівні Указом Президента України затверджена «Програма профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні».

Програма містить розділи:

- пропаганда здорового способу життя;
- профілактика АГ та її ускладнень;
- забезпечення ефективної медичної допомоги хворим на АГ;
- забезпечення хворих антигіпертензивними лікарськими речовинами.

Артеріальна гіпертензія дуже часто перебігає у поєднанні з ІХС (стенокардією, гострим інфарктом міокарда, постінфарктним кардіосклерозом).

Метою нашого дослідження було визначення гіпотензивного ефекту поєднання двох груп препаратів: інгібітора АПФ — диротону (Lisinorpil) (фірми "Gedeon Richter", Угорщина) й антагоніста кальцію — стамло (Amlodipine) (фірма "Dr. Reddi's Laboratories", Індія).

Зупинимося на поєднанні саме цих засобів через те, що згідно з рекомендаціями 2003 р. Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів з діагностики, лікування та профілактики артеріальної гіпертензії для досягнення цільових рівнів артеріального тиску слід призначати комбіновану терапію більш ніж одним антигіпертензивним засобом [2; 3].

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 56 хворих, що лікувалися у кардіологічних відділеннях 3-ї міської клінічної лікарні Одеси. Хворі страждали на ІХС, нестабільну стенокардію з прогресуючим перебігом і гіпертонічну хворобу II ступеня. Серцева недостатність не перевищувала I–IIA ст., ФК I–II–III. Вік хворих був у межах 42–68 років. Серед них було 32 чоловіки та 14 жінок. Тривалість захворювання на АГ становила від 4 до 11 років. Усі хворі розподілені на 2 групи: першу групу становили 25 осіб, що отримували з гіпотензивною метою диротон початковою дозою 5 мг, а через 2 тиж дозу збільшували до 10 мг 1 раз на добу. Другу групу становив 21 хворий, яким призначали диротон по 10 мг 1 раз на добу і стамло по 5 мг, а через 2 тиж дозу збільшували до 10 мг. Обидві групи були однакові за віком,

Таблиця 1

Результати лікування диротоном та стамло хворих на артеріальну гіпертензію

| Показники | I група, лікування диротоном | | II група, лікування диротоном+стамло | |
|----------------------------|------------------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|
| | Вихідні дані, n=25 | Після 28 днів, n=25 | Вихідні дані, n=21 | Після 28 днів, n=20 |
| Ранковий АТ | | | | |
| систоличний | 163,2±11,4 | 141,2±10,5* | 174,3±7,8 | 138,3±9,4# |
| діастолічний | 98,8±10,8 | 89,3±10,6 | 107,2±8,2 | 90,2±8,6# |
| Вечірній АТ | | | | |
| систоличний | 175,6±12,3 | 142,7±9,6* | 176,3±7,2 | 140,2±7,6# |
| діастолічний | 106,5±10,6 | 90,2±9,8* | 109,0±8,4 | 89,2±7,4# |
| Частота серцевих скорочень | 78,50±0,41 | 74,60±0,38* | 72,30±0,12 | 74,90±0,16* |
| Холестерин, ммоль/л | 6,100±0,068 | 5,800±0,088** | 7,200±0,026 | 5,600±0,028* |
| β-ліпопротеїди, ум. од. | 60,70±0,34 | 58,80±0,25* | 61,30±0,24 | 56,20±0,18# |
| Тригліцериди, ммоль/л | 2,17±0,04 | 2,16±0,06* | 1,99±0,03 | 1,750±0,022# |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 5,610±0,026 | 5,290±0,034** | 5,280±0,018 | 5,310±0,021** |
| Креатинін крові, ммоль/л | 0,1230±0,0024 | 0,130±0,002** | 0,1190±0,0015 | 0,1200±0,0014** |
| Сечовина крові, ммоль/л | 6,710±0,018 | 6,6900±0,0034** | 7,340±0,014 | 7,240±0,011## |
| Калій крові, ммоль/л | 5,000±0,027 | 5,290±0,022** | 5,200±0,017 | 5,090±0,014## |

Примітка. — * P<0,05, ** P>0,05, # P<0,01, ## P>0,01 порівняно з контролем.

Вплив лікування на циркадний ритм серця у хворих на артеріальну гіпертензію

| Циркадний ритм | Лікування диротеном, n=16 | | Лікування диротеном+стамло, n=15 | |
|----------------|---------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | До лікування, осіб | Після лікування, осіб | До лікування, осіб | Після лікування, осіб |
| Dipper | 8 (50 %) | 11 (68,75 %) | 8 (53,3 %) | 12 (80 %) |
| Non-dipper | 5 (31,2 %) | 5 (31,2 %) | 4 (26,6 %) | 2 (13,3 %) |
| Over dipper | 2 (12,5 %) | 0 (0) | 3 (20 %) | 1 (6,66 %) |
| Night-peaker | 1 (6,25 %) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

тривалістю захворювання, діагнозом. Усі хворі госпіталізовані до стаціонару у зв'язку з виникненням нестабільної стенокардії. Терапія призначалася комплексна: нітрати, гепарин, аспірин. Хворим I групи додатково призначався диротон по 5 мг 1 раз на день, а на 12–14-ту добу дозу було збільшено до 10 мг. Хворим II групи призначався диротон по 5 мг, а потім по 10 мг і одночасно стамло по 5 мг, а через 2 тиж за відсутності зниження АТ дозу стамло збільшували до 10 мг. Обидві групи хворих спостерігалися 28 діб. Артеріальний тиск вимірювали двічі на добу — вранці та ввечері, крім того, 15 хворим I групи та 12 хворим II групи було проведено цілодобове моніторування АТ. З метою вивчення впливу препарату на ліпідний обмін визначали холестерин, бета-ліпопротеїди, тригліцериди. Крім того, визначали глюкозу крові, креатинін, сечовину, калій крові. Ехокардіоскопічне дослідження допомогло визначити фракцію викиду. Циркадний ритм серця оцінювався за добовим моніторуванням.

За значенням добового індексу, тобто за ступенем зниження АТ у нічний час, хворі розподілені на 4 групи:

I група: добовий індекс змінюється у межах 10–20 %, тобто у нічний час знижується на 10–20 % — тип “dipper”;

II група — вночі АТ знижується недостатньо, менше ніж на 10 % — “non dipper”. Цей тип частіше спостерігався в осіб старше 60 років з вираженими явищами гіпертрофії лівого шлуночка. Цьому типу циркадного ритму притаманне збільшення ризику виникнення інфарктів та інсультів;

III група — надмірне зниження АТ вночі (добовий індекс більше 20 %). У цих хворих можливі ішемічні ускладнення з боку серця та мозку (стенокардія, динамічне порушення кровообігу головного мозку);

IV група характеризується збільшенням нічного, ніж денного, — “night-peaker”. У цих осіб частіше, ніж в інших групах, і тяжче уражуються органи-мішені.

Результати лікування у двох групах подано у табл. 1.

Наведені дані свідчать про значне зниження як систолічного, так і діастолічного АТ в обох групах, але діастолічний АТ більш виражено знижується на фоні поєднаного застосування диротону та стамло. Частота серцевих скорочень змінювалась невірогідно. Стамло є представником антагоністів кальцію III покоління дигідропіридинового ряду і не спричиняє прискорення серцевого ритму. Ліпідний обмін: вміст холестерину, бета-ліпопротеїдів і тригліцеридів поліпшується в осіб, що отримували стамло, особливо це виявляється у зниженні холестерину. Глюкоза крові, креатинін та сечовина крові вірогідно не змінювалися в обох групах хворих. Калій крові дещо збільшувався на фоні диротону. Побічні явища в I групі були у вигляді кашлю у 2 хворих при збільшенні дози диротону з 5 мг до 10 мг, що потребувало зменшення дози. В одного хворого II групи з'явився головний біль, тому йому довелося відмінити стамло на сьомий день лікування, та ще в одного пацієнта відзначалися пастозність гомілок та відчуття припливів.

Як бачимо з табл. 2, вплив на циркадний ритм серця вірогідно відрізняється у двох гру-

пах. Терапія диротеном та стамло вірогідно збільшила кількість осіб з типом “dipper”, таким чином покращився прогноз щодо виникнення таких загрозливих ускладнень АГ як інсульти, інфаркти, інші ішемічні прояви. Однак, нечисленність цих груп потребує подальшого вивчення впливу гіпотензивних засобів на циркадний ритм у хворих на АГ, що поєднується з ішемічною хворобою серця.

Висновки

1. Інгібітор АПФ III покоління — диротон — добре поєднується з антагоністом кальцію III покоління — стамло.

2. Як систолічний, так і діастолічний АТ вірогідно знижується при застосуванні диротону, але більш виражений гіпотензивний ефект при сумісному застосуванні диротону зі стамло.

3. Рівень холестерину більш виражено знижується при включенні до комплексного лікування хворих на ІХС з АГ при призначенні стамло.

4. Поєднане застосування диротону і стамло сприяє нормалізації циркадного ритму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Свищенко Е. П., Коваленко В. Н. Гипертоническая болезнь, вторичная гипертония. — К.: Либідь, 2002. — 501 с.

2. Рекомендації 2003 г. по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертонии. Комитет по разработке рекомендаций. Берлин-Хеми АГ (Менарини Групп) — 26 с.

3. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. — К., 2001 — 54 с.

УДК 616.12-008.331.1

Л. І. Чернега, Л. А. Ковалевська

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ДИРОТОНУ І СТАМЛО У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Проведено лікування 56 хворих на ІХС, нестабільну стенокардію прогресуючого перебігу та гіпертонічну хворобу II ступеня. Хворі були поділені на 2 групи. Перша група хворих (25 осіб) отримували з гіпотензивною метою диротон дозою 5 мг, згодом — 10 мг; стамло — 5 мг, потім дозу збільшували до 10 мг.

Дослідження показало, що як систолічний, так і діастолічний АТ вірогідно знижується при застосуванні диротону, але більш виражений гіпотензивний ефект при комплексному застосуванні диротону і стамло, яке сприяє нормалізації циркадного циклу.

Ключові слова: ІХС, артеріальна гіпертензія, диротон, стамло.

UDC 616.12-008.331.1.

L. I. Chernega, L. A. Kovalevska

EFFICIENCY OF DIROTON AND STAMLO APPLICATION IN COMPLEX TREATMENT OF THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

The treatment of 56 patients suffering from IHD, instable stenocardia of progressing current and essential hypertension of II degree. The patients are divided into 2 groups. 1st group (25 patients) received (with hypotensial purpose) diroton 5 mg, then 10 mg; stamlo 5 mg, then doze of stamlo was increased up to 10 mg.

As a result of supervision was established, that the AP both systolic, and dyastolic is authentically reduced at application of diroton, but hypotensial effect at combined application of dirotone and stamlo is more expressed. Also was established, that the application of dirotone and stamlo promotes circade rhythm normalization.

Key words: IHD, arterial hypertension, dirotone, stamlo, treatment.

УДК 616.45-001.1/3:616.36

В. В. Кресюн, канд. мед. наук, доц.

МЕТАБОЛІЧНІ ЗРУШЕННЯ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ ДІЇ γ -ОПРОМІНЕННЯ І ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ

Одеський державний медичний університет

Відомо, що метаболічні зрушення в організмі є однією з головних причин розвитку цілої низки захворювань. У першу чергу це стосується учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС і жителів навколишньої зони, які зазнали дії зовнішнього та внутрішнього опромінення малими дозами, при якому, як правило, не реєструвалися біологічні ефекти променевого ураження. Разом з цим, на них діяли жорсткі фактори, що спричинювали психоемоційний стрес (ПЕС), психічне перенапруження, неврози тощо [1]. Сьогодні остаточно не доведено, що радіаційний фактор низькими дозами не визначає характеру соматичних зрушень та метаболічної дезадаптації [2].

Тому основною метою роботи було вивчення в експерименті комбінованої дії психоемоційного стресу та тривалого іонізуючого опромінювання низькими дозами на деякі по-

казники метаболізму печінки і розробка основних шляхів фармакологічної корекції.

Проведені нами раніше дослідження показали, що тривале тотальне γ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр на фоні ПЕС спричинює суттєві зміни активності реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину та їх послідовність, які за ступенем дезінтеграції значно переважають аналогічні показники, що розвиваються окремо при опроміненні чи ПЕС. Водночас було ґрунтовно доведено, що найбільш глибокої дезінтеграції зазнає метилування та АДФ-рибозилування, які є основою метаболічного гомеостазу.

З іншого боку, найголовнішим завданням є пошук та створення нових лікарських засобів (ЛЗ) для запобігання та коригування порушень. Таким вимогам, в першу чергу, відповідають ЛЗ, що створені на

основі природних метаболітів. Цей новий похідний оксіетилідендифосфонату германію з нікотинамідом (гермамід), що створений і вивчається на кафедрі загальної та клінічної фармакології, та S-аденозил-L-метіонін (адеметіонін), або гептрал, який відіграє важливу роль у цілій низці біохімічних реакцій як попередник субстратів. Дослідження показали, що вони є високоефективними мембранопротекторами, нормалізують метаболізм клітинних і субклітинних структур [3; 4].

Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені на 110 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г. Психоемоційний стрес моделювали методом 4-добової депривації сну [5]. Опромінення тварин проводили на телегамматерапевтичній установці «Агат» за

таких умов: $R_a=107$ рад/хв; поле 20×20 см; ВПД=75 см; COD=1,0 Гр; разова доза — 0,1 Гр; час експозиції — 6 с; інтервал між опроміненням — 72 год; кількість повторів — 10. Тварин розподілили на 6 груп: 1 — контроль; 2 — γ -опромінення; 3 — γ -опромінення на фоні ПЕС; 4 — γ -опромінення+ПЕС+гептрал; 5 — γ -опромінення+ПЕС+гермамід; 6 — γ -опромінення+ПЕС+гептрал+гермамід. Гептрал дозою 5 мг/кг, а гермамід — 34 мг/кг вводили внутрішньочеревинно на 14-й день γ -опромінення за 12 год до початку депривації сну протягом 7 діб. Тварин декапітували під етамінал-натрієвим наркозом. Об'єктом дослідження була печінка, з клітин якої виділяли ядра [6]. Шляхом обробки очищеного хроматину отримували лабільно та міцно зв'язані з ДНК негістонові білки (лНГБ і мНГБ відповідно) [7]. Гістони екстрагували 0,25 N H_2SO_4 , осаджували ацетоном, промивали етанолом і ліофілізували. Індивідуальні гістони вилучали фракціонуванням сумарних гістонів методом гельфільтрації на біогелі P-60 та сефадексі G-100 [8]. Сумарні гістонові білки отримували із очищеного хро-

матину [9]. Для дослідження реакції модифікації білків хроматину *in vivo* експериментальним тваринам внутрішньочеревинно (із розрахунку на 100 г маси) вводили при дослідженні реакції: метилування — 8,0 МБк 3H -метилметіоніну за 1,5 год до декапітації; АДФ-рибозилування — 8,0 МБк 3H -рибози за 2 год. Забарвлені гелі сканували на СФ Specord UV-VIS. Концентрацію білка визначали за методом G. Desoye [10], а підрахунок радіоактивності у зонах гелю проводили за методом V. J. Aloyo [11]. Визначення вмісту циклічних нуклеотидів у печінці проводили за допомогою наборів фірми "Amersham", концентрацію виражали у пікомолях на 1,0 г тканини. Обробку результатів проводили з використанням загальноприйнятої програми "Primer Biostatistics" (США).

Результати дослідження та їх обговорювання

Метилування є одним із провідних механізмів синтезу білків взагалі, а ядерних — в першу чергу. Тотальне γ -опромінення на 75 % підвищувало активність метилування сумарних гістонів (СГ), а на фоні

ПЕС — на 110 %. Аналогічна тенденція спостерігалась з індивідуальними гістонами Н1, Н2А та Н2В. Опромінення практично не змінювало активність метилування гістону Н3 (5816 ± 048 і 5532 ± 101), а Н4 пригнічувало на 32 %. Психоемоційний стрес на фоні опромінення на 38 % суттєво підвищував активність метилування Н3, активність Н4 залишалася на тому ж рівні (2456 ± 16 і 2582 ± 13). Опромінення пригнічувало активність метилування як лНГБ, так і мНГБ відповідно на 67 і 110 % порівняно з контролем (табл. 1).

Курсове введення гептралу суттєво запобігало надмірній активації реакції метилування СГ (4240 ± 28 при 3453 ± 20 у контролі та 7254 ± 23 при ПЕС і опроміненні), а також усіх індивідуальних гістонів — Н1, Н2А, Н2В, Н3, Н4 (відповідно їх активність становила: 103, 85, 119, 87, 86 % і відносно контролю зміни були невірогідними). Що ж до впливу гептралу на процеси метилування негістонових білків, слід зазначити, що активність лНГБ майже досягала контрольних показників, а мНГБ — практично не відрізнялася від контролю. Ефективність гептралу

Таблиця 1

Активність реакцій метилування гістонів і негістонових білків хроматину ядер клітин печінки за умов психоемоційного стресу в радіаційно уражених щурів та фармакологічної корекції, $M \pm m$; $n=10$; імп/хв на 1 мг білка

| Умови експерименту | Сумарні гістони | Індивідуальні гістони | | | | | Негістонові білки | |
|---|-----------------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|----------|-------------------|----------|
| | | Н1 | Н2А | Н2В | Н3 | Н4 | лНГБ | мНГБ |
| Контроль | 3453±20 | 628±18 | 29880±38 | 1695±56 | 5816±048 | 3612±19 | 6425±37 | 4250±20 |
| 14-та доба γ -опромінення | 6046±15* | 809±14* | 3063±56 | 2621±38* | 5532±101 | 2456±16* | 3636±30* | 6849±13* |
| 14-та доба γ -опромінення на фоні ПЕС | 7254±23* | 1132±21* | 4848±35* | 2839±53* | 8061±042* | 2582±13* | 10762±43** | 8929±27* |
| 14-та доба γ -опромінення на фоні ПЕС+гептрал | 4240±28** | 647±30# | 2536±32# | 2022±59# | 5066±027# | 3103±14# | 8263±50** | 4777±18# |
| 14-та доба γ -опромінення на фоні ПЕС+гермамід | 4838±27** | 737±27** | 2184±34** | 2175±61** | 6717±050 | 3009±17# | 8430±40** | 5423±21# |
| 14-та доба γ -опромінення на фоні ПЕС+гептрал+гермамід | 3809±17# | 619±29# | 2890±27# | 1720±41# | 4949±038# | 3978±20# | 5660±31# | 4595±28# |

Примітка. У табл. 1 і 2: * — $P < 0,05$ порівняно з контролем; # — $P < 0,05$ порівняно з γ -опроміненням на фоні ПЕС.

Активність реакцій АДФ-рибозилування гістонів і негістонових білків хроматину ядер клітин печінки за умов психоемоційного стресу в радіаційно уражених щурів та фармакологічної корекції, $M \pm m$; $n=10$; (імп/хв на 1 мг білка)

| Умови експерименту | Сумарні гістони | Індивідуальні гістони | | | | | Негістонові білки | |
|---|-----------------|-----------------------|-----------|----------|-----------|----------|-------------------|------------|
| | | H1 | H2A | H2B | H3 | H4 | ЛНГБ | МНГБ |
| Контроль | 3085±178 | 2624±120 | 1340±60 | 931±35 | 1613±79 | 561±28 | 5401±300 | 6430±125 |
| 14-та доба γ-опромінення | 1573±135* | 4833±117* | 2309±53* | 1509±44* | 2385±75* | 811±45* | 7248±135* | 8835±115* |
| 14-та доба γ-опромінення на фоні ПЕС | 1366±120* | 5788±089* | 2819±36* | 1918±29* | 2844±62* | 937±77* | 8452±265* | 10970±132* |
| 14-та доба γ-опромінення на фоні ПЕС+гептрал | 2018±141** | 4256±110* | 2219±56* | 1435±30* | 1424±65 # | 597±45 # | 6422±251** | 8500±135** |
| 14-та доба γ-опромінення на фоні ПЕС + гермамід | 2264±139** | 3157±123** | 1748±46** | 1135±34# | 1132±58** | 393±20** | 4780±220# | 7517±116# |
| 14-та доба γ-опро- мінення на фоні ПЕС+ +гептрал+гермамід | 2641±161# | 2656±145# | 1451±72# | 875±80# | 1348±65# | 420±18# | 4839±210# | 5774±082# |

Таблиця 3

Вміст циклічних нуклеотидів у печінці за умов психоемоційного стресу в радіаційно уражених щурів і фармакологічної корекції, $M \pm m$, $n=10$ (пмоль/г тканини)

| Умови експерименту | Вміст циклічних нуклеотидів | | | |
|--|-----------------------------|-----------------|-----------|------------------|
| | цАМФ | | цГМФ | |
| | абс. | % | абс. | % |
| Контроль | 180,6±6,2 | 100,0 | 75,6±2,5 | 100,0 |
| 14-та доба γ-опромінення | 114,1±5,1 | 63,2* | 91,0±1,6 | 120,4* |
| 14-та доба γ-опромінення на фоні ПЕС | 41,9±1,1 | 23,3* | 40,5±0,8 | 53,6* |
| 14-та доба γ-опромінення на фоні ПЕС+гептрал | 95,4±3,2 | 52,8* 227,7# | 57,0±1,5 | 75,4* 140,7# |
| 14-та доба γ-опромінення на фоні ПЕС+гермамід | 122,2±6,1 | 67,7 291,6# | 84,6±1,3 | 111,9* 208,9# |
| 14-та доба γ-опромінення на фоні ПЕС+гептрал+гермамід | 158,4±5,5 | 87,8* 370,8# | 102,6±2,7 | 135,7* 253,3# |

Примітка. * — порівняно з контролем; # — порівняно з ПЕС на фоні γ-опромінення.

пояснюється тим, що він бере активну участь у трансметилуванні або як донор, або як індуктор ферментів [12]. При різних формах ушкодження печінки, особливо при окиснювальній деструкції та утворенні вільних радикалів, гептрал повертає глутатіону відновну активність і тим самим стимулює протекторну роль адеметіонінсинтетази [13]. По відношенню до гептралу гермамід виявляє активність, аналогічну за спрямованістю та силою дії. Як відомо, оксїетилідендифосфонат германію з нікотинамідом стабілізує клітинні та субклітинні структу-

ри. Сам нікотинамід (НА) пригнічує пероксидацію ліпідів, створює радіопротекторний ефект, претендує на роль ліганда бензодіазепінових рецепторів [14]. Тому комбіноване застосування гептралу та гермамиду було дуже ефективним при запобіганні патології. Практично всі показники активності реакції метилування СГ, індивідуальних гістонів і негістонових білків не відрізнялися від контрольних показників.

Друга важлива ланка, яку ми вивчали, — це активність реакцій АДФ-рибозилування, при якому залишки D-рибози

входять до складу ядерних білків — нуклеопротейдів, нуклеїнових кислот тощо. γ-Опромінення вірогідно зменшувало активність АДФ-рибозилування СГ, збільшувало активність АДФ-рибозилування індивідуальних гістонів і НГБ (табл. 2). Опромінення на фоні ПЕС ще більше поглиблювало ці зміни — у середньому у 1,5–2 рази і більше. Застосування гептралу і гермамиду вірогідно зменшувало негативний вплив опромінення та стресу. При цьому активність гермамиду перевищувала активність гептралу в інтервалі від 20 до 70 %.

Сумісне введення двох ЛЗ виявляло виражену потенціюючу дію. Активність реакцій АДФ-рибозилування як СГ, індивідуальних гістонів, так і НГБ практично не відрізнялася від контрольних величин. Це свідчить про збереження активності матричної ДНК печінки.

Підтвердженням того, що зазначені ЛЗ нормалізують метаболічні процеси взагалі є збереження вмісту циклічних нуклеотидів при опроміненні, ПЕС та їх комбінації (табл. 3). Циклічні нуклеотиди через модуляцію активності фосфорилаз й аденілатциклази регулюють синтез адреналіну, який відіграє важливу роль в адаптації організму при опроміненні та ПЕС.

Висновок

Таким чином, було доведено, що γ -опромінення та ПЕС суттєво впливають на метаболічні процеси в печінці, які полягають у дискоординації активності реакцій метилювання та АДФ-рибозилування, зменшенні вмісту циклічних нуклеотидів. Профілактичне курсове введення гептралу та гермаміду значно послаблювало негативну дію γ -опромінення та психоемоційного стресу, а їх сумісне введення практично дозволяло утримувати досліджувані показники метаболізму печінки на рівні контрольних.

тично дозволяло утримувати досліджувані показники метаболізму печінки на рівні контрольних. Отримані результати обумовлюють доцільність подальшого вивчення механізмів фармакологічної дії гептралу та гермаміду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мороз Б. Б., Десневой Ю. Б. Роль емоціонального стресса в розвитку порушень у ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной станции, облученных в диапазоне малых доз // Радиационная биология. — 1999. — Т. 39. — № 1. — С. 97-105.
2. Коломийцева И. К., Васильев А. В. Радиационные нарушения метаболизма липидов мембранных образований клетки // Радиационная биология. — М.: Атомиздат, 1975. — С. 149-164.
3. Кресюн В. И., Волощенко В. А. Гепатотропные эффекты нового класса БАВ — оксиэтилендифосфоната германия // Тези наук. конф. «Школа акад. О. І. Черкеса: ідеї, розвиток, перспективи». — К., 1994. — С. 57.
4. Кресюн В. В., Напхашюк В. К. Використання гептралу для корекції метаболічних зрушень за умов стресіндукованого ураження печінки щурів // Матер. II Нац. з'їзду фармакологів України «Фармакологія 2001 — крок у майбутнє». — Дніпропетровськ, 2001. — С. 136.
5. Etude de la privation selective de la phase paradoxale de sommeil chez le chat / D. Jouvet, P. Vimont, F. Delozme, M. Jouvet // C. L. Soc. Biol. — 1964. — Vol. 158, N 4. — P. 756-760.
6. Modification of ribonucleic acid synthesis in nuclei isolated from normal and regenerating liver: some effect

of salt and specific divalent cations / P. O. Pogo, V. C. Littan, V. G. Allfrey, A. E. Mirky // Proc. Nat. Acad. Sci. — 1967. — Vol. 53, N 3. — P. 743-750.

7. Уманский С. Р., Ковалев Ю. И., Лукер Е. Г. Взаимодействие негистоновых белков С-хроматина с гомологичной и гетерологичной ДНК // Молекулярная биология. — 1975. — Т. 9, № 5. — С. 683-690.

8. Panhyim S., Chalkley R. High resolution acrilamide gel electrophoresis of histones // Arch. Biochem. And Biophys. — 1969. — Vol. 130, N 1-2. — P. 337-346.

9. Бердников В. А., Горель Ф. Л. Изучение количественных соотношений между гистоновыми фракциями // Молекулярная биология. — 1975. — Т. 9, № 5. — С. 699-705.

10. Desoye G., Porshke D. Polynucleotide — oligopeptide — interactions // Stud. Biophys. — 1980. — Vol. 81, N 2-3. — P. 107-108.

11. Aloyo V. J. Scintillation counting of 3H- and 14C-containing gel slices: a one-step method // Anal. Biochem. — 1979. — Vol. 99, N 1. — P. 161-164.

12. Stramentinoli G. Pharmacologic aspects of S-Adenosyl-methionine: pharmacokinetics and pharmacodynamics // American Journal of Medicine. — 1987. — 83. — P. 35-42.

13. Inhibition of glutathione synthesis in the liver leads to S-adenosyl-L-methionine synthetase reduction / F. Corrales, P. Ochoa, C. Rivas et al. // Hepatology. — 1991. — N 14. — P. 528-533.

14. Динаміка біосинтезу нікотинамідних коферментів з нікотинамідом та нікотинової кислоти в тканинах щурів / М. Я. Федик, М. М. Великий, М. Л. Забабуріна, О. Д. Оліярник // Укр. біохім. журн. — 1996. — Т. 68, № 2. — С. 29-33.

UDC 616.45-001.1/3:616.36

В. В. Кресюн

МЕТАБОЛІЧНІ ЗРУШЕННЯ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ ДІЇ γ -ОПРОМІНЕННЯ І ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ

Виявлено, що γ -опромінення та психоемоційний стрес суттєво впливають на метаболічні процеси у печінці, що проявляється дискоординацією активності реакцій метилювання та АДФ-рибозилування, зменшенням вмісту циклічних нуклеотидів. Курсове введення гептралу і гермаміду значно знижувало негативну дію цих факторів. Поєднане застосування цих препаратів практично утримувало досліджувані показники метаболізму печінки на рівні контрольних значень.

Ключові слова: стрес, γ -опромінення, метилювання, АДФ-рибозилування, фармакологічна корекція.

UDC 616.45-001.1/3:616.36

V. V. Kresyun

METABOLIC INFRINGEMENTS AND THEIR PHARMACOLOGICAL CORRECTION AT THE COMBINED ACTION OF γ -IRRADIATION AND PSYCHOEMOTIONAL STRESS

It has been established, that γ -irradiation and psychoemotional stress essentially influence metabolic processes in the liver that is shown by discoordination activity of methylation and ADP-ribosylation reactions, reduction of the cyclical nucleotides contents. Heptral and germamide course introduction considerably reduced negative action of these factors. Combinative application of the given preparations practically kept investigated parameters of liver metabolism at a level of control values.

Key words: stress, γ -irradiation, methylation, ADP-ribosylation, pharmacological correction.

До уваги читачів!

Редколегія журналу «Досягнення біології та медицини» повідомляє, що у випуску журналу № 2 за 2003 р. було опубліковано статтю В. С. Білокриницького «Влияние СВЧ-поля на головной мозг в условиях эксперимента», яка відтворює статтю цього

ж автором «Изучение влияния больших доз сверхвысокочастотного электромагнитного поля на нервную систему животных при условно-рефлекторной деятельности», що опублікована в «Журнале высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова» у № 3, Т. XXI за 1971 р.

УДК 616.33/342-002.44

А. І. Гоженко, *д-р мед. наук, проф.*,
А. О. Авраменко, *канд. мед. наук*

ВИРАЗКОВА ХВОРОБА: ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

Одеський державний медичний університет

Виразкова хвороба (ВХ) — поширене захворювання, на яке у різних країнах протягом життя страждають від 10 до 20 % дорослого населення. У дитячому віці частота виявлення ВХ зросла у 2,5 разу і становить 1 випадок захворювання на 300 дітей шкільного віку [1–4].

Незважаючи на більш ніж 150-річну історію дослідження ВХ, багато аспектів цієї патології залишаються до кінця не вивченими, і в першу чергу — етіологія захворювання. Разом з тим, потрібно визнати той факт, що у розвитку захворювання значне місце посідають ендогенні та екзогенні фактори у їх динамічній взаємодії [5].

Серед «внутрішніх» умов розвитку ВХ важливе значення надають спадково-конституційним факторам, у тому числі статевій гіпофункції, які й становлять той фон, на якому реалізується дія різних шкідливих факторів навколишнього середовища — психосоціальних, інфекційних, метеорологічних, аліментарних і т. п.

До факторів, які сприяють виникненню захворювання, зараховують генетично детерміновані фактори ризику: відсутність кишкового компонента лужної фосфатази і третьої фракції холінестерази, 0 (I) групу крові у сполученні з Rh (-), наявність патологічного пепсиногену I. Однак навіть за наявності повного комплексу несприятливих спадкових фак-

торів хвороба може не виникнути, якщо організм розвивається у сприятливому фізичному і соціальному середовищі [5–10].

Вплив навколишнього середовища на людину відбувається через шкіру, дихальну систему і шлунково-кишковий тракт. Однією з найважливіших ланок, що пов'язує організм із навколишнім середовищем, є їжа. Контакт її зі слизовою оболонкою травного тракту відбувається на площі близько 300 м². Їжу потрібно розглядати не тільки як енергетичний і пластичний матеріал, але і як агресивне середовище, що містить мікроби, віруси, токсини, ксенобіотики та інші шкідливі для організму речовини. У процесі травлення також утворюються токсичні сполуки, які надходять в організм. Негативна дія їжі у звичайних умовах знешкоджується складною системою захисту шлунково-кишкового тракту, головними елементами якої є механохімічний захист (бікарбонатно-слизовий шар, шар епітеліальних клітин, хлористоводнева кислота і пептидази), фактори неспецифічної резистентності (клітинні елементи — макро- і мікрофаги та гуморальні фактори — комплемент, інтерферон, лізоцим та ін.) та імунна система (між-епітеліальні лімфоцити, імуніцити, лімфоїдні фолікули та ін.) [11–13].

За стародавніх часів виникнення різних уражень шлунка намагалися пояснити вживан-

ням того чи іншого продукту харчування, постійним мікротравмуванням слизової оболонки шлунка погано обробленою, дуже гострою та грубою їжею. Однак численні дослідження у різних країнах не підтвердили прямої виразкоутворювальної дії аліментарного фактора, а проведені епідеміологічні дослідження не виявили переваги щодо поширення ВХ у країнах, де повсякденно вживають їжу зі спеціями [5].

Із екзогенних факторів, які сприяють розвитку ВХ, особливе місце посідає паління тютюнових виробів. Доведено, що паління спричинює ішемію та має прямий цитотоксичний вплив на слизову оболонку шлунка. Розвиток хронічного бронхіту на фоні систематичного вживання тютюнових виробів призводить до того, що у шлункову порожнину постійно потрапляє велика кількість бронхіального слизу, особливо вночі. Підлужуючи середовище шлункової порожнини, бронхіальний слиз створює краший фон для розвитку патогенної флори [14].

Останнім часом відбулися істотні зміни щодо розуміння етіології ВХ. Сформувався новий погляд на етіологію цього захворювання у зв'язку з відкриттям у 1983 р. австралійськими вченими Б. Маршаллом і Дж. Уорреном ролі *Helicobacter pylori* (HP) у розвитку гастриту типу В і подальшою трансформацією цього процесу у виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки (при

виразці дванадцятипалої кишки НР-інфекцію виявляють у 100 %, а при виразці шлунка — у 70 % випадків [15; 16; 17].

Як відомо, НР являють собою зігнуті грамнегативні неспороутворювальні рухливі бактерії завдовжки 3–4 мкм і завширшки 0,5–1,5 мкм, які мають на одному кінці 4–5 тонких джгутиків довжиною 5–10 мкм. Джгутики покриті чохлами і закінчуються колбоподібними потовщеннями. У деяких штамів можуть бути джгутики без чохлів, а кількість їх може сягати 6–7. Крім вегетативних спіралеподібних форм НР, існують заокруглені форми, подібні до коків, що утворюються за несприятливих для бактерій умов [15; 18].

Бактерія НР є мікроаерофільною, оксидазо- і каталазо-позитивною. На відміну від більшості *Campylobacter*, НР не відновлюють нітрати, не гідролізують гіпурати, вони стійкі до дії налідиксової кислоти і містять багато уреаз. Уреаза розщеплює сечовину харчових продуктів і завдяки цьому НР оточує себе аміаком, забезпечуючи тим самим захист від ушкоджуючої дії НСІ. Відомий також ще один захисний механізм НР: вони виробляють велику кількість каталази і супероксиддисмутази, що запобігають фагоцитозу. Захищає НР від руйнування НСІ і розташування бактерій під шаром слизу, де рН наближається до нейтрального [5; 15; 18; 19; 20].

Ця бактерія має високу рухливість та інвазивність у слизових і парієтальних клітинах, розташовується паралельно до тяжів мукопротеїну, переважно у ділянці міжклітинних контактів епітеліоцитів і в пристінному слизу. Саме тут є необхідні для НР метаболіти (сечовина і гемін), які піддаються деструкції під впливом ферментів, що продукуються НР, через що відбувається руйнування щільних контактів між клітинами. Протеаза (муцина-

за), що виробляється гелікобактерною інфекцією, чинить руйнівну дію на глікопротеїни шлункового слизу, зумовлюючи дезінтеграцію його полімерних структур, зниження в'язкості слизу, протеолітичний розрив слизового шару й ослаблення його бар'єрної функції. Аміак, який утворюється під час ферментації, пригнічує мітохондріальне окислення, уповільнює клітинну репродукцію та має пряму цитотоксичну дію. НР сприяє створенню медіатора запалення — фактора агрегації тромбоцитів, що спричинює порушення кровопостачання, ішемію і, як наслідок цього, — ерозію слизової оболонки [5; 16; 21; 22].

Топографічно при інфікуванні гелікобактерна інфекція спочатку колонізує антральний відділ шлунка, але з часом відмічається її антрокардіальна експансія, тобто розповсюдження на фундальний відділ шлунка, що зумовлює різні за площею запалення слизової оболонки форми гастриту — від осередкового до пангастриту. Це супроводжується активним пригніченням кислотності за рахунок зростаючої маси бактерій, тому, враховуючи терміни захворювання, у пацієнтів виявляють різні рівні кислотності шлункового соку — від вираженої гіперацидності до вираженої гіпоацидності. Активний виразковий процес починається при досягненні «критичної» маси НР. Відношення рівня обсіменіння НР у слизовій оболонці шлунка до рівня кислотності у різні фази виразкової хвороби наочно демонструє симптом «ножиць»: в активній фазі процесу при високому рівні НР кислотність є більш низькою, що пов'язано з особливостями життєдіяльності НР-інфекції. У фазу ремісії (після лікування), коли рівень обсіменіння НР падає, рівень кислотності зростає. У віддалені терміни зі збільшенням бактеріальної маси кислотність знову починає знижуватися [23].

Дуже рідко НР виявляється у дванадцятипалій кишці, причому винятково на ділянках шлункової метаплазії. Тим же часом на ділянках кишкової метаплазії слизової оболонки шлунка НР ніколи не виявляється (для нормальної життєдіяльності активних S-подібних форм потрібна тільки слизова оболонка шлунка) [5; 16; 24].

Більшість сучасних авторів розглядають виникнення пептичної виразки як наслідок порушення фізіологічного співвідношення між факторами агресії та захисту слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки. Взаємозв'язок зазначених факторів прийнято відображати у схемі, яка має назву «ваги Шея», на ім'я американського гастроентеролога Г. Шея, який запропонував такий підхід. До захисних факторів належать такі: поверхневий епітелій і слизовобікарбонатний бар'єр, що його покриває; активна клітинна регенерація; достатній кровотік у слизовій оболонці; цитопротективні речовини (простагландини, фукоза, N-ацетилнерамінова кислота); антродуоденальне кислотне гальмування; імунні механізми захисту. До групи агресивних факторів належать: гіперпродукція хлористоводневої кислоти і пепсину; травматизація слизової гастроуденальної зони; порушення евакуаторно-моторної діяльності шлунка і дуоденальний рефлюкс; лікарські засоби з улцерогенним ефектом; НР-інфекція, саме яка і відіграє роль пускового механізму у даному процесі [5; 16].

Сьогодні вже остаточно визначено, що гелікобактерна інфекція може впливати на секрецію хлористоводневої кислоти і гастрину. Первинно вселяючись в антральний відділ шлунка, НР подразнюють G-клітини, спричинюють підвищення рівня сироваткового гастрину, а також зменшують щільність D-клітин і знижують

концентрацію соматостатину, що в нормі гальмує вироблення гастрину і відіграє ключову роль в регуляції шлункової секреції. Сама НР не тільки призводить до підвищення продукції хлористоводневої кислоти (посилення фактора «агресії»), але й внаслідок індукції запального процесу перетворює гастроудоденальну слизову оболонку на більш чутливу до її впливу (зниження фактора «захисту»), а також сприяє виникненню шлункової метаплазії у дванадцятипалій кишці, куди вона мігрує зі шлунка. Розташовуючись на ділянках метаплазії, НР ушкоджує мембрани поверхневого епітелію, у зв'язку з чим вплив кислотного фактора підсилюється у місцях персистенції бактерій (теорія «протікаючого даху») [5; 16; 25].

Крім бактеріальної версії ВХ, існує концепція стресорного генезу виразкових уражень гастроудоденальної зони. При емоційному стресі, який найчастіше спостерігається у людини, відбувається адренергічна активація (збільшення концентрації глюкокортикоїдів і катехоламінів у крові і тканинах у 7–13 разів), яка призводить до активації метаболічних процесів у клітинах слизової оболонки, що супроводжується посиленням потреби у кисні. Цей процес відбувається на фоні неадекватного кровопостачання слизової оболонки (спазм артеріол), що спричинює зменшення надходження кисню й енергетично активних метаболітів до її клітин. Внаслідок цього виникає судинно-метаболічний дисбаланс у клітинах, розвивається киснева недостатність, поглиблюється гіпоксія, яка є сильним ушкоджуючим фактором. При цьому відбувається активація у мембранах клітин ліпаз, фосфоліпаз, СПОЛ, виникає надмірне накопичення в цитоплазмі Са, розвивається детергентний вплив фосфатидів і жирних кислот на мембрани клітин. Це спричинює інактивацію мембранозв'язаних ферментів і підвищує

проникність клітинних мембран. Ці зрушення призводять до вивільнення із клітинних депо гістаміну, серотоніну, кінінів, простагландинів, лейкотрієнів (ЛТ) та інших речовин. Згодом у тканинах починається виснаження запасів катехоламінів і зростає концентрація ацетилхоліну (порушення балансу цих речовин). Цей процес розглядається як загальний патогенетичний механізм ушкодження слизової оболонки гастроудоденальної ділянки не тільки при стресорних впливах, але й при введенні глюкокортикоїдів. Стрес і глюкокортикоїди спричинюють виснаження у тканинах шлунка вмісту норадреналіну і незбалансоване підвищення концентрації ацетилхоліну і цГМФ. Водночас спостерігається інгібування активності ацетилхолінестерази, зростає концентрація ацетилхоліну (вагальний медіатор), що детермінує посилену секрецію НСІ і пепсину. Крім того, надмірна продукція глюкокортикоїдів під час стресу сприяє інгібуванню імунних реакцій, що полегшує розвиток НР-інфекції, роль якої у генезі ВХ описана раніше [26–29].

У зв'язку з цим останніми роками велику увагу приділяють вивченню тих факторів організму, які беруть участь у регуляції процесу травлення і активно протидіють патологічним проявам стресу. Такими факторами є опіюїди пептиди. В організмі опіюїди утворюються в багатьох місцях: у ЦНС з периферичними нейронами, а також в ендокринній системі шлунка і кишкового тракту (нараховується понад 40 типів клітин нейроендокринної системи, що продукують нейропептиди, які виконують медіаторну, гормональну та модуляторну функції). Звідси виникають можливості для реалізації активності опіюїдів будь-якими шляхами: ендокринним, нейрокринним і паракринним. Опіюїдним пептидам притаманна яскраво виражена противиразкова дія, яка полягає у при-

скоренні загоєння виразки та зниженні концентрації сироваткового гастрину, а також у антистресорній дії (синтетичний аналог лейкенкефаліну — даларгін — зменшує прояви тріади Сельє, нормалізує рівень глюкокортикоїдів, а також ендокринні реакції, що порушені при стресі) [30].

Але незважаючи на це, багато залишається питань, а саме: наявність тільки у 70 % хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки шлункової метаплазії у зоні ураження; наявність виразок при низькому рівні кислотності шлункового соку; локальність виразкових уражень за наявності великої площі запалення слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки. Потрібне подальше вивчення етіології і патогенезу виразкової хвороби з метою остаточної відповіді на питання про механізм утворення виразки. Але відповідь на це питання можна отримати тільки при безпосередньому вивченні цього патологічного процесу у хворої людини, тому що ураження слизової оболонки шлунка у щурів, які, наприклад, утворюються при іммобілізації, мають 2 типи порушень: точкові крововиливи, обумовлені біохімічними змінами в організмі у піддослідних тварин на фоні стресу, та розриви слизової оболонки переважно верхньої третини тіла і кардіального відділу шлунка, зумовлені активною поведінкою щурів під час експерименту, які мають схожу картину з проявом синдрому Маллорі — Вейса у людини, що підтверджувалося гістологічними дослідженнями. Ці ураження мають гострий характер і утворюються у щурів на фоні незмінної слизової оболонки, тимчасом як у людини виразкові дефекти утворюються на фоні хронічного запалення слизової оболонки шлунка.

Хронічний гастрит у хворих на виразкову хворобу в 100 % випадків має тип В, тобто бактеріальне походження, а саме НР-гастрит; тимчасом як

у щурів гелікобактерна інфекція в 100 % випадків у звичайних умовах на слизовій оболонці шлунка відсутня [23]. Головні питання патогенезу й обґрунтування патогенетичної терапії ВХ розроблюються саме на тваринних моделях виразок, які, крім іммобілізації, утворюються ще при психоемоційному стресі, хімічним, термічним, операційним шляхом [23; 31].

На нашу думку, потрібно розвивати такий напрямок патологічної фізіології, як клінічна патофізіологія, тобто готувати фахівців, які всебічно вивчатимуть складний патологічний процес, яким є виразкова хвороба, не тільки за клінічними проявами, але й враховуючи етіологію, патогенез, стадійність і фазовість основи хвороби — хронічного гастриту типу В, а також наявність латентної форми цієї форми гастриту [5; 16].

ЛІТЕРАТУРА

1. Крылов Н. Н., Кузин М. И. К методике оценки результатов операций на желудке // Хирургия. — 2000. — № 2. — С. 17-20.
2. Кутяков М. Г., Хребтов В. А., Аймагамбетов М. Ж. Селективная проксимальная ваготомия с иссечением язвы двенадцатиперстной кишки // Хирургия. — 2000. — № 4. — С. 9-12.
3. Закомерный А. Г. Особенности осложненной язвенной болезни у детей // Хирургия. — 1995. — № 4. — С. 54-55.
4. Lewis J. H. Peptic Ulcer Disease: Update on Management in the H. pylori era // Consultant. — 1995. — N 35. — P. 91-106.
5. Передерий В. Г. Язвенная болезнь или пептическая язва? — К., 1997. — 158 с.
6. Циммерман Я. С. Современные проблемы этиологии язвенной болезни // Клин. медицина. — 1993. — № 1. — С. 6-11.
7. Буглак Н. П., Алексейчук А. М., Назарова Л. С. Личностные особенности больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Врач. дело. — 1997. — № 2. — С. 79-81.
8. Мавлянов А. Р., Каримов Х. Я., Аталиев А. Е. Состояние тонуса вегетативной нервной системы у больных с осложнённой гастродуоденальной язвой // Хирургия. — 2000. — № 7. — С. 34-36.
9. Маев И. В., Самсонов А. А., Воробьев Л. П. Секреторная, моторная функции желудка и двенадцатиперстной кишки, дуоденогастральный рефлюкс у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Клин. медицина. — 2000. — № 6. — С. 39-42.
10. Руднев А. М. Диагностика и лечение хронического гастродуоденита, ассоциированного с хеликобактериозом // Врач. дело. — 2000. — № 1. — С. 60-62.
11. Парфенов А. И., Екисенина Н. И., Мазо В. К. Барьерная функция желудочно-кишечного тракта // Тер. архив. — 2000. — № 2. — С. 64-66.
12. Циммерман Я. С., Михалёва Е. Н. Язвенная болезнь и иммунная система организма // Клин. медицина. — 2000. — № 7. — С. 15-21.
13. Римарчук Г. В., Усова Н. И., Щеплягина Л. А. Принципы коррекции эндогенной интоксикации при хронических гастроэнтерологических заболеваниях у детей // Рос. педиатр. журнал. — 2000. — № 1. — С. 35-38.
14. Авраменко А. О. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на уровень кислотности и ступень обсеменения слизистой оболочки желудка Helicobacter pylori // Одес. мед. журнал. — 1998. — № 6. — С. 54-56.
15. Мороз Г. З. Helicobacter pylori — ассоциированная патология желудка и двенадцатиперстной кишки // Лікування та діагностика. — 1999-2000. — № 4-1. — С. 35-39.
16. Ивашкин В. Т., Мезро Ф., Латина Т. Н. Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии. — М., 1999. — 256 с.
17. Blaser M. J. Role of vac A and cag A locus of Helicobacter pylori in Human Disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1996. — N 10. — P. 73-77.
18. Батрак Н. И., Новицкий В. В., Салата А. Э. Опыт лабораторной диагностики пилорического хеликобактериоза // Воен.-мед. журнал. — 1993. — № 5. — С. 43-44.
19. Ивашкин В. Т., Положенцев С. Д., Султанов В. К. О патогенной роли Helicobacter pylori // Тер. архив. — 1993. — № 2. — С. 11-13.
20. Atherton J. C., Spiller R. C. The Urea Breath Test for Helicobacter pylori // Gut. — 1994. — Vol. 35. — P. 723-725.
21. Велигоцкий Н. Н., Трушин А. С., Тимченко К. Т. Современные аспекты оценки защитных систем желудка при рецидиве язвенной болезни // Клин. хирургия. — 1996. — № 2-3. — С. 15.
22. Пасечников В. Д., Чуков С. З. Воспалительный и иммунный ответы слизистой оболочки желудка на инфекцию Helicobacter pylori // Клин. медицина. — 2000. — № 11. — С. 9-13.
23. Авраменко А. О. Роль хеликобактерной инфекции в этиологии и патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2001. — 16 с.
24. Axon A. I. The Transmission of Helicobacter pylori: Which Theory Fits the Facts? // Eur. J. Gastroenterol. & Hepatol. — 1996. — N 8. — P. 1-2.
25. Gastric metaplasia and Helicobacter pylori infection / L. A. Noach, T. M. Rolf, N. B. Bosma et al. // Gut. — 1993. — Vol. 34. — P. 1510-1514.
26. Демидов В. М., Цінов'яз С. В., Марков В. О. Антиоксидантні ефекти ліпосомального сандостатину у щурів за умов моделі хронічного стресу // Одес. мед. журнал. — 2000. — № 1. — С. 27-29.
27. Меерсон Ф. З., Пшеничкова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1988. — 253 с.
28. Бондаренко Ю. В. Нейрогуморальные, метаболические и микроциркуляторные нарушения в патогенезе стрессорных повреждений желудка и их коррекция: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Одеса, 1988. — 45 с.
29. Климов П. К. Современная клиника гастроэнтерологии и физиологии пищеварения (проблемы регуляции) // Вест. РАМН. — 1996. — № 2. — С. 38-43.
30. Демидов В. М. Роль нейропептидов у патологии органов травного тракта на прикладі виразкової хвороби // Дослідження біол. та медицини. — 2003. — № 1. — С. 96-104.
31. Тутченко Н. И., Гоер Я. В., Белянский Л. С. Способ моделирования язвенного процесса в желудке // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1990. — № 5. — С. 54-55.

УДК 616.33/342-002.44

А. І. Гоженко, А. О. Авраменко

ВИРАЗКОВА ХВОРОБА: ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

Проведено огляд літератури з етіології та патогенезу виразкової хвороби. Наведено повну характеристику головного етіологічного фактора — гелікобактерної інфекції, а також взаємовідношення його із організмом людини. Відображено динаміку розвитку стадій хронічного гастриту типу В і роль рівня бактеріальної маси НР-інфекції у формуванні виразкового процесу.

Ключові слова: гелікобактерна інфекція, хронічний гастрит типу В, виразкова хвороба.

UDC 616.33/342-002.44

A. I. Gozhenko, A. O. Avramenko

ULCER DISEASE: ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

In the paper the literature review on the latest views about the etiology and pathogenesis of ulcer disease has been done. A full description of the principal etiological factor — helicobacter infection and also its relationship with human organism has been given. The dynamics of stage development of chronic gastritis type B and the role of bacterial mass level of HP-infection in the formation of ulcer process has been represented.

Key words: helicobacter infection, chronic gastritis type B, ulcer disease.

УДК 616-022.7;616,9

ПРОБЛЕМИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА СНІДУ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД

ВІЛ-інфекція і СНІД. Монографія. В. М. Запорожан, М. Л. Аряєв.
Київ, Здоров'я, 2003, 624 с.

ВІЛ-інфекція та СНІД є однією з найактуальніших медичних і соціально-економічних проблем в Україні. Поширеність цього захворювання серед дорослого населення становить 1 %. Це найбільший показник в Європі. Несприятливі тенденції розвитку епідемії з широким охопленням усіх груп населення потребують привернути увагу до цієї проблеми лікарів усіх спеціальностей.

Монографія В. М. Запорожана і М. Л. Аряєва «ВІЛ-інфекція і СНІД» є першим в Україні виданням, що охоплює в повному обсязі все різноманіття аспектів проблеми ВІЛ-інфекції. Книга призначена для лікарів-інфекціоністів, терапевтів, акушерів-гінекологів, педіатрів, сімейних лікарів, організаторів охорони здоров'я, лікарів-інтернів, а також студентів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації.

Монографія базується на особистому досвіді авторів із профілактики ВІЛ-інфекції та ведення хворих. До неї включено результати україно-греко-нідерландського проекту TACIS LIEN № 97-2016 «ВІЛ/СНІД. Лікування і профілактика в Одеському і Миколаївському регіонах України», проекту організації «Лікарі без кордонів — Голландія» «Ведення і підтримка людей, що

живуть із ВІЛ/СНІДом», проєктів ЮНІСЕФ і Американського міжнародного союзу охорони здоров'я (АІНА) з профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ-інфекції. Автори брали участь у конгресах, з'їздах, конференціях, практичних тренінгах у США, Нідерландах, Греції й Україні, що забезпечило доступ до сучасних інформаційних технологій і сприяло удосконаленню професійних знань, умінь і навичок. Поява монографії «ВІЛ-інфекція і СНІД» є закономірним продовженням циклу робіт, присвячених профілактиці вертикальної трансмісії ВІЛ і веденню дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками. Позитивного відгуку в Україні та інших країнах СНІД набула монографія за редакцією В. М. Запорожана і М. Л. Аряєва «ВІЛ-інфекція в перинатології», яка вийшла друком у 2000 р. Навчальні посібники МОЗ України «Попередження трансмісії ВІЛ від матері до дитини» і «Догляд та підтримка дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками», створені за підтримки дитячого фонду ООН ЮНІСЕФ, стали базою для успішного впровадження програм профілактики ВІЛ-інфекції в Україні.

Монографія складається з 9 глав, кожна з яких закінчується списком літератури, і 5 додатків. Викладені у I главі за-

гальні питання ВІЛ-інфекції є базою для розуміння методів діагностики та закономірностей клінічних проявів і перебігу ВІЛ-інфекції. У главах «Опортуністичні інфекції» та «Органи і системна патологія у хворих на СНІД» повно і в класичній послідовності (етіологія, патогенез, патоморфологія, клініка, діагностика, лікування) подано основні прояви ВІЛ-інфекції та СНІД-індикаторних захворювань.

Глава «Ведення ВІЛ-інфікованих» містить докладну інформацію, що відповідає законодавству України і нормам міжнародного права. Особливу увагу приділено питанням консультування в зв'язку з тестуванням на ВІЛ, організації медичної допомоги і диспансерного спостереження ВІЛ-інфікованих. Основу сучасного ведення ВІЛ-інфікованих становить високоактивна антиретровірусна терапія, досвіду застосування якої поки що немає в Україні. Тому подана у монографії докладна інформація про препарати, схеми лікування, а також сучасні технології контролю ефективності лікування та резистентності до лікарських препаратів може бути основою для успішного застосування антиретровірусної терапії.

Важливою частиною ведення ВІЛ-інфікованих, безсумнівно, є специфічна і неспецифіч-

на профілактика опортуністичних інфекцій. Великий інтерес викликають питання психологічної підтримки ВІЛ-інфікованих та їхніх близьких, альтернативної і нетрадиційної терапії, симптоматичного лікування і ведення хворих у термінальний період.

У цілковитій відповідності з темпами поширення епідемії ВІЛ-інфекції в загальній популяції росте кількість випадків захворювання у жінок репродуктивного віку, що порушує багато проблем, пов'язаних із профілактикою передачі ВІЛ від матері до дитини, а також подальшого ведення дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками. Тому особливо актуальною є інформація, викладена у главах «ВІЛ-інфекція у

жінок» і «ВІЛ-інфекція у дітей».

Епідемічне поширення ВІЛ-інфекції є джерелом етичних і юридичних проблем, що стосуються не тільки кожної людини та взаємин між людьми, а й інтересів держави. Тому питання, викладені в главах VIII «Біоетичні та юридичні проблеми ВІЛ-інфекції» і IX «Профілактика ВІЛ-інфекції», викликають великий інтерес у читачів.

Безумовним достоїнством монографії є багатий ілюстративний матеріал, поміщений на кольоровій укладці. Додатки містять корисну і важливу інформацію, що стосується законодавчої бази, яка регламентує державну політику і медичні аспекти ВІЛ-інфекції, у

повну характеристику лікарських препаратів, що використовуються для її лікування.

Монографія В. М. Запорожана і М. Л. Аряєва «ВІЛ-інфекція і СНІД» є надзвичайно актуальним, своєчасним виданням, що відкриває доступ лікарям України до невідомої раніше інформації, допомагає проводити на сучасному рівні діагностику ВІЛ-інфекції, організувати профілактичні кампанії, здійснювати профілактику перинатальної передачі захворювання і лікування хворих.

**Керівник Українського
центру СНІДу,
заслужений діяч науки
і техніки України,
проф. А. М. Щербинська**



НА ТЕРЕНАХ ПОДВИЖНИЦЬКОЇ ПРАЦІ

**До 85-річчя академіка
Бориса Євгеновича ПАТОНА**

Двадцять сьомого листопада 2003 року виповнилося 85 років з дня народження президента Національної академії наук України академіка Бориса Євгеновича Патона.

Б. Є. Патон — видатний учений світового значення в галузі зварювання, металургії і технології металів. Він — автор багатьох основоположних досліджень і створених на їх основі високих технологій, талановитий науковець, видатний державний і громадський діяч. Йому притаманна над-

звичайна здібність передбачати перспективні тенденції розвитку науки, які відіграють вирішальну роль на певному етапі науково-технічного прогресу.

Борис Євгенович Патон продовжив справу, розпочату його батьком, одним із найвидатніших учених свого часу, засновником Інституту електрозварювання академіком Є. О. Патоном, ідеї якого він творчо розвинув і досяг нових вершин у науці.

Впродовж 50 років ювіляр очолює всесвітньо відомий академічний Інститут електрозварювання ім. Є. О. Патона. Під його керівництвом і при його безпосередній участі в Ін-

ституті проведено фундаментальні дослідження і досягнуто значних результатів у розробці прогресивних технологій нерознімного з'єднання й обробки металів та неметалів за різних умов у різних середовищах.

Фундаментальні дослідження Б. Є. Патона та його учнів у галузі взаємодії зварювальних джерел нагрівання з розплавленим металом заклали базу для створення нової галузі металургії — спеціальної електрометалургії.

Академік Б. Є. Патон першим у світі розпочав дослідження з використання зварювальних процесів у космічній технології, виконаних космо-

навтами як під час орбітальних польотів кораблів, так і за умов відкритого космосу, і був визнаним лідером у цій галузі.

За останнє десятиріччя коло наукових інтересів Патона-вченого розширилося за рахунок пошуку оригінальних медичних технологій і розробки унікальних зразків медичної техніки та інструментів. Під його керівництвом співробітники Інституту та вчені-медики створили новий спосіб з'єднання м'яких тканин організму, який нині широко впроваджений у хірургічну практику.

Понад 40 років Б. Є. Патон очолює Національну академію наук України, яка під його керівництвом перетворилася на один із найбільших наукових центрів Східної Європи, широко відомий у всьому світі, відіграла і продовжує відігравати важливу роль у житті суспільства і держави, розвитку науки й освіти, зміцненні обороноздатності та розвитку економіки України.

Найважливішим напрямком в організаторській діяльності Патона-президента став всебічний розвиток фундаментальних досліджень і створення на їх основі новітніх технологій для широкого промислового застосування, орієнтування академічних інститутів на цей шлях. Борис Євгенович приділяє постійну увагу комплексності та пріоритетності наукових досліджень з найважливіших проблем природничих, технічних і соціогуманітарних наук. Ініціатива Б. Є. Патона максимально залучити наукові установи до розв'язання виробничих та екологічних проблем на місцях проявилася в організації 7 регіональних на-

укових центрів, які охоплюють усі регіони України.

Нова сторінка у багатогранній діяльності Б. Є. Патона відкрилася у роки незалежної України. Як член Ради з питань науки і науково-технічної політики при Президенті України і Ради національної безпеки й оборони України він зробив великий особистий внесок в адаптацію Національної академії наук і всієї науки України до умов ринкової економіки. Як голова Комітету з Державних премій України в галузі науки і техніки він невтомно турбується про авторитет і престиж праці вчених, надаючи великого значення інноваційній діяльності, формуванню та вдосконаленню перших в Україні технопарків.

Академік Б. Є. Патон постійно турбується про наукову молодь, якій належить майбутнє, про залучення молодих талантів до наукової роботи в інститутах та аспірантурі. Він завжди поєднує підготовку молодих кадрів з пропагандою та реальним покращанням умов досить складної, але важливої для суспільства праці вченого.

Борис Євгенович докладає великих зусиль для збереження і розвитку міжнародного наукового співробітництва Академії, зовнішньоекономічних зв'язків її інститутів з діловими партнерами зарубіжних країн.

Водночас академік Б. Є. Патон є одним із засновників і впродовж 10 років незмінним президентом Міжнародної асоціації академії наук, яка об'єднує національні академії наук, а також низку провідних наукових центрів СНД.

Б. Є. Патон — почесний президент Міжнародної інженерної академії, член Академії Європи, почесний член Римського клубу, дійсний член Російської академії наук, іноземний член Шведської королівської академії інженерних наук, Національної академії наук Індії, академії наук і науково-технічних товариств багатьох інших країн.

Тривалий час Борис Євгенович поєднував напружену наукову діяльність з діяльністю на високих державних посадах заступника Голови Верховної Ради СРСР і члена Президії Верховної Ради України.

Повсякденна самовіддана подвижницька праця ювіляра відзначена численними науковими та державними нагородами і преміями, зокрема золотими медалями ім. М. В. Ломоносова і С. І. Вавилова, золотою медаллю ім. Л. Лозанна Асоціації металургів Італії, золотою медаллю ім. В. Г. Шухова Спілки інженерів і науково-технічних товариств Росії, золотою медаллю Всесвітньої організації інтелектуальної власності, срібною медаллю ім. Ейнштейна ЮНЕСКО. За великі заслуги Б. Є. Патон удостоєний Ленінської та Державної премій, двічі — високого звання Героя Соціалістичної Праці та Героя України, чотирьох орденів Леніна, орденів Трудового Червоного Прапора, Дружби народів, князя Ярослава Мудрого V ступеня.

Ректорат, колектив викладачів і студентів Одеського державного медуніверситету і редколегія журналу «Досягнення біології та медицини» щиро вітають Бориса Євгеновича з ювілеєм, зичать йому міцного здоров'я та подальших успіхів у його науковій і громадській діяльності.

ВІТАЄМО ЮВІЛЯРА

Академіку АМН України

І. М. Трахтенбергу — 80 років



11 листопада 2003 року виповнилося 80 років від дня народження і 55 років наукової, педагогічної та громадської діяльності видатного вченого у галузі профілактичної медицини академіка АМН України, члена-кореспондента НАН України, заслуженого діяча науки і техніки України, професора Ісака Михайловича Трахтенберга.

Ювіляр є відомим вченим у галузі гігієни, медицини праці та профілактичної токсикології. Головний напрям його досліджень — експериментальний аналіз потенційної небезпеки впливу на організм людини факторів виробничого середовища і довкілля, а також їхнє гігієнічне нормування, аналіз механізмів токсичної дії ксенобіотиків, профілактика хімічної патології та передпатології професійного генезу. І. М. Трахтенберг сформулював принципово нові положення про взаємозв'язок загальної і специфічної у реакції-відповіді організму на екзогенні хімічні впливи, аргументував доцільність експериментального моделювання умов проведення токсико-гігієнічних досліджень для визначення розвитку реакцій адаптації, компенсації, «звикання» при означених впливах, обґрунтував оригінальні підходи до диференційованої оцінки біологічного значення порушень.

Експериментальні розробки з токсикології металоорганічних сполук етилмеркурфосфату та етилмеркурхлориду стали предметом його кандидатської дисертації (1950), а підсум-

ки наступних багаторічних експериментальних і клініко-гігієнічних розробок з проблеми впливу на організм людини потенційно токсичних хімічних речовин як факторів малої інтенсивності, зокрема ртуті та її сполук, були узагальнені в його докторській дисертації «Мікромеркуріалізм як гігієнічна проблема» (1964).

Значним є внесок академіка І. М. Трахтенберга у розробку медико-біологічних і гігієнічних аспектів проблем екології, пов'язаних з дією важких металів на організм людини та середовище, що її оточує. Виявлено закономірності кардіотоксичної дії ксенобіотиків, обґрунтовані критерії оцінки впливу тіолових отрут на серцево-судинну систему і принципи патогенетичної терапії та профілактики спричинених ними інтоксикацій.

У дослідженнях з фізіології праці вчений поглибив теоретичні уявлення про взаємозв'язок процесів втоми, гальмування та відновлення у перебігу повсякденної діяльності, описав деякі механізми «сеченовського феномену».

І. М. Трахтенберг — автор близько 400 наукових праць, у т. ч. 3 довідкових видань, 17 монографій та підручників, серед яких «Токсикологическая оценка летучих веществ, выделяющихся из синтетических материалов» (Київ, 1968), «Хроническое воздействие ртути на организм» (Київ, 1969), «Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте» (Москва, 1978),

«Гигиена и токсикология смазочно-охлаждающих жидкостей» (Київ, 1980), «Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей» (Рига, 1987), «Ртуть и её соединения в окружающей среде» (Київ, 1990), «Проблемы нормы в токсикологии» (Київ, 1991), «Химические факторы производственной среды и сердечно-сосудистая система» (Єреван, 1992), «Тяжёлые металлы в окружающей среде: современные гигиенические и токсикологические аспекты» (Мінськ, 1995).

Окрім цього, декілька наукових праць включено в монографічні видання за кордоном (Німеччина, Швеція, Польща, Китай, Болгарія) під егідою Програми ООН з довкілля, Міжнародної програми хімічної безпеки та Міжнародного реєстру потенційно токсичних хімічних речовин. Серед них — «Ртуть» (1982), «Профилактическая токсикология» (1984), «Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (1986), «Влияние промышленных химических веществ на сердечно-сосудистую систему» (1987), «Органические соединения ртути» (1989) та ін.

Велику увагу І. М. Трахтенберг приділяє вихованню кадрів. Під його керівництвом підготовлено 48 докторів і кандидатів наук. Він продовжує викладати курси лекцій з ме-

дичної екології і профілактичної токсикології в Києво-Могилянській академії та Соломоновому університеті.

Ісаку Михайловичу притаманна активна громадянська позиція. Він є головним позаштатним фахівцем з профілактичної токсикології МОЗ України, головою комісії з науки Правління Українського наукового товариства гігієністів, членом спеціалізованих вечних рад із захисту дисертацій та редакційних колегій періодичних видань «Журнал АМН України», «Токсикологічний вісник» і «Сучасні проблеми токсикології». Вчений активно співпрацює у комітеті з гі-

гієнічної регламентації у Фармакологічному комітеті МОЗ України, часто друкує публіцистичні статті з проблем удосконалення організації науки, актуальних питань профілактичної медицини, історії медицини, з гострих питань громадського життя.

І. М. Трахтенберга нагороджено урядовими нагородами, почесними грамотами АМН та МОЗ України. У 1994 році за «значний особистий внесок у розвиток наукових досліджень, створення національних наукових шкіл, зміцнення науково-технічного потенціалу України» Указом Президента України йому присвоєно по-

чесне звання заслуженого діяча науки і техніки України, у 1996 році присуджено академічну премію АМН України з профілактичної медицини. Серед урядових нагород медалі «За оборону Києва» та «За сумлінну працю в період Великої Вітчизняної війни 1941–1945 рр.».

Ректорат Одеського державного медичного університету і редколегія наукового журналу «Досягнення біології та медицини» широко вітають Ісака Михайловича з ювілеєм, зичать йому подальших успіхів у науковій і громадській діяльності та міцного здоров'я.

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.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій.

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.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

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 вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу 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 фай-

лах 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, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський державний медичний університет, Валіховський пр., 2, Одеса, 65026, Україна.

Редакційна колегія

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- **інформація, хроніка, ювілеї**

