

ДОСЯГНЕННЯ **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 2 (4)
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, С. О. Гешелін, І. М. Годзієва (*відповідальний секретар*),
Л. С. Годлевський (*заст. гол. редактора*), М. Я. Головенко, О. О. Зелінський,
О. В. Зубаренко, К. М. Косенко, В. Й. Кресюн (*заст. гол. редактора*),
А. П. Левицький, О. О. Лосєв, О. О. Мардашко, В. К. Напханюк,
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),
В. А. Кордюм (Київ), П. Г. Костюк (Київ), Г. Х. Мацука (Київ), О. О. Мойбенко (Київ),
О. Г. Резніков (Київ), Ю. М. Сиволап (Одеса), О. В. Стефанов (Київ),
М. Д. Тронько (Київ), Ю. І. Фещенко (Київ), В. Ф. Чехун (Київ)

№ 2 (4) 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 26.11.2004.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 15,0.
Тираж 300 пр. Зам. 631.

Видано і надруковано
Одеським державним
медичним університетом.
65026, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

ГОРМОНАЛЬНА ВОЛЮМОРЕГУЛЯЦІЯ ПРИ НЕПРОДОЛЖИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ В. Б. Носков, И. М. Ларина	4
РОЛЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ В ЗАХИСТІ ВІД ДИСФУНКЦІЇ S ₂ -СЕГМЕНТІВ НЕФРОНУ ТА ЗНАЧЕННЯ ТКАНИННОЇ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ У ЗМІНАХ ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ РОЗВИТКУ ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО СИНДРОМУ В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, О. В. Злотар, В. М. Магалаєс, М. В. Халатурник	9
ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ ВИВЕДЕННЯ АМІКСИНУ З ОРГАНІЗМУ МИШЕЙ ПРИ ЙОГО БАГАТОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк	12
ВПЛИВ ЕЛЕКТРОПОДРАЗНЕННЯ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЯРНОЇ КОРИ НА СПАЙК-ХВИЛЬОВУ АКТИВНІСТЬ, ІНДУКОВАНУ В РАННІЙ СТАДІЇ КОРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ У ЩУРІВ Л. С. Годлевський, К. І. Степаненко	16
СТРУКТУРНІ ЗМІНИ М'ЯКИХ ТКАНИН НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА СПАСТИЧНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ ПАРАЛІЧ А. В. Пчеляков, М. А. Годзієв	20
ВПЛИВ ІМПУЛЬСНОГО МАГНІТНОГО ПОЛЯ НА АГРЕСИВНУ ПОВЕДІНКУ КІНДЛІНГОВИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ ДОФАМІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ МОЗКУ Є. В. Коболєв	23
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ВИКОРИСТАННЯ СИНГЕННИХ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН ДЛЯ ПОСИЛЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ Н. М. Храновська, Ю. Я. Гріневич, С. І. Ігнатюла	26



Одеса
Одеський медуніверситет
2004

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

Нові медико–біологічні технології

ЛАЗЕРНА КОРЕЛЯЦІЙНА СПЕКТРОСКОПІЯ СИРОВАТКИ КРОВІ ЯК ІНТЕГРАЛЬНИЙ ПОКАЗНИК ГОМЕОСТАЗУ ОРГАНІЗМУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ ТА ОДНОЧАСНОМУ АНТИГЕННОМУ НАВАНТАЖЕННІ	
І. М. Шевченко	31
СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ЩІЛЬНОСТІ КІСТОК ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН	
І. В. Ходаков	38

Оригінальні дослідження

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ З ПАТОЛОГІЧНИМ РІВНЕМ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ ПРИ ГЕСТОЗІ	
В. І. Лінніков	42
СТАН ЛІПІДНОГО СПЕКТРА ПЛАЗМИ ТА ЕРИТРОЦИТІВ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЮ ДИСТОНІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД УСПАДКОВАНОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ	
С. А. Тихонова	45
ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПЛАЗМИ ТА ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ НА ФОНІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ПОХИЛОГО ВІКУ	
Л. А. Ковалевська	48
ВПЛИВ ЛІПІДНОГО СПЕКТРА НА ВЕЛИЧИНУ ЕЛЕКТРИЧНОГО ЗАРЯДУ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ	
А. Є. Поляков, Л. І. Ковальчук, О. П. Федчук	52
ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ АТЕРОГЕННИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ НА МІГРАЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ МОНОЦИТІВ КРОВІ ЛЮДИНИ	
В. Ю. Гальчінська, П. С. Семенових, К. А. Шеховцова, А. Б. Шитова	55
ДИНАМІКА РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА СПАСТИЧНІ ФОРМИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛІЧУ, В УМОВАХ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛІКУВАННЯ	
С. І. Лазарева	58
ПРОТЕОЛІЗ-ІНГІБІТОРНА ТА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ	
А. П. Левицький, Ю. В. Цісельський	62
МУЛЬТИМОДАЛЬНІ ВИКЛИКАНІ ПОТЕНЦІАЛИ В ДІАГНОСТИЦІ СЕНСОРНИХ ТА НЕВРОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ З ДИТЯЧИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ	
І. П. Шмакова, І. А. Колкер	64
ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ ПАТОЛОГІЇ СЕРЦЯ КОРОНАРОГЕННОГО ГЕНЕЗУ МЕТОДАМИ САНОГЕНЕТИЧНОГО МОНІТОРИНГУ	
А. В. Паненко	68
КОРЕКЦІЯ СУБСУДОМНОГО СТАНУ, СПРИЧИНЕНОГО ЕТАНОЛОМ ЗА ДОПОМОГОЮ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ	
І. А. Кравченко, О. І. Александрова, Н. В. Овчаренко, В. Б. Ларіонов	73
ГІПЕРБАРИЧНА ОКСИГЕНАЦІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ НОВОНАРОДЖЕНИХ	
М. Л. Аряев, Ю. В. Десятська, Н. Ю. Горностаєва	75

Огляди

ПРИНЦИПОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА ЗАСОБІВ І МЕТОДІВ ІНТЕГРАЛЬНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ТА БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ РОЗПОВСЮДЖЕНИХ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН	
Д. О. Мельничук, В. О. Пахомова, Г. Ф. Білоклицька, О. О. Пахомова, П. В. Дорощенко, О. О. Протункевич, М. Ф. Коновалов, А. В. Дорощенко	78
ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ. Частина II. Абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, порушення системи гемостазу, гіперурикемія	
Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христич	85

Спостереження

- ВПЛИВ АМІЗОНУ НА ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ТА ПЕРЕКИСНОГО
ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ
Я. С. Гудивок, М. Г. Голубєва 93
- ВПЛИВ СИНДРОМУ СОННИХ АПНОЕ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ
У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАРДІОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ
О. І. Панюта 96

Короткі повідомлення

- ОКИСНЮВАЛЬНА ДЕСТРУКЦІЯ БІЛКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ
Й СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ
Г. О. Семко 99

Інформація, хроніка, ювілеї

- НА НИВІ ПЕДІАТРІЇ. До 100-річчя кафедри дитячих хвороб ОДМУ
та першої дитячої клініки м. Одеси 102
- ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ 107

*Рекомендовано до друку Вченою Радою Одеського державного медичного університету
Протокол № 2 від 21.10.2004 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**

УДК 612.46+615.357:613.693

В. Б. Носков, *д-р мед. наук,*
И. М. Ларина, *д-р мед. наук*

ГОРМОНАЛЬНАЯ ВОЛЮМОРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ НЕПРОДОЛЖИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ

Институт медико-биологических проблем РАН, Россия, Москва

Введение

Основным и постоянно действующим фактором космического полета является невесомость, что обуславливает ограничение двигательной активности человека, уменьшение нагрузки на опорно-двигательный аппарат и снижение гидростатического давления крови. Наступающее в первые несколько часов пребывания в невесомости перераспределение жидких сред организма в краниальном направлении и временное увеличение центрального венозного давления (ЦВД) считается основной причиной ранних адаптивных реакций сердечно-сосудистой, эндокринной и выделительной систем организма [1].

Однако, имеющиеся в настоящее время данные о механизме гемодинамических и гормональных сдвигов и об их удельном значении в адаптации к условиям невесомости сформулированы, главным образом, по результатам модельных экспериментов, что и обусловило интерес к изучению волюморегулирующей системы человека непосредственно в космических полетах.

Целью серии совместных экспериментов с участием специалистов России, Франции, Австрии, Словакии и США, проведенных во время непродолжительных (до 25 суток) орбитальных полетов, было изучение закономерностей и динамики адаптации водно-солевого обмена и его гормональной регуляции в условиях относительно кратковременного воздействия невесомости и в раннем послеполетном периоде. В статье обобщаются результаты нескольких экспериментов, подробное изложение каждого из которых опубликовано ранее [2–7].

Материалы и методы исследования

За 30 суток до старта и на 1-е сутки после возвращения космонавтов на Землю производилось взятие крови из локтевой вены утром натощак в положении лежа, а также осуществлялся сбор мочи в течение нескольких суток.

Во время кратковременных полетов на борту орбитальной станции «Мир» и космического челнока «Спейс шаттл» у космонавтов и астронавтов, участвовавших в исследованиях, проводили взятие

крови из локтевой вены и капиллярной крови из пальца на 2-е; 3-и; 6-е; 7-е; 9-е; 14-е и 20-е сутки пребывания в условиях невесомости, после ночного сна, натощак. Сбор мочи в течение суток осуществлялся накануне дня взятия крови путем естественного мочеиспускания, для чего использовали специальные устройства. Величину диуреза определяли по разведению хлористого лития известной концентрации, заранее вводимого в емкость для сбора мочи. Полученные пробы биоматериала замораживались при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и хранились на борту до окончания полета, а затем в замороженном состоянии доставлялись на Землю для химического и биохимического анализа. В некоторых случаях в ходе полета регистрировалось водопотребление и состав рациона питания.

Динамику объема циркулирующей плазмы (ДОЦП, в %) рассчитывали по гематокриту, используя общепризнанную формулу Van Beaumont [8]. Величину гематокритного числа (гематокрит) определяли в капиллярной крови из пальца с помощью микроцентрифуги. Кроме того, на 14-е

сутки космического полета у 3 астронавтов был определен объем внеклеточной жидкости (ОВЖ) по распределению стабильного брома после перорального приема 1,2 г бромистого натрия [4]. В образцах плазмы или сыворотки крови и мочи определяли содержание основных электролитов методом фотометрии пламени, а концентрацию осмотически активных веществ — криоскопически на осмометре. Определение содержания в биоматериале волюморегулирующих гормонов: антидиуретического гормона (АДГ или аргинин-вазопрессина), атриального натрийуретического пептида (АНП), альдостерона, а также активности ренина плазмы (АРП) — проводили радиоиммунными методами с использованием коммерческих наборов.

Всего было исследовано 14 образцов плазмы крови и 20 образцов мочи, собранных у 12 космонавтов и астронавтов, участвовавших в экспедициях, продолжительностью от 8 до 25 суток.

Математическая обработка полученных результатов осуществлялась на персональном компьютере стандартными методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Во время непродолжительных космических экспедиций существенных изменений ионogramмы крови не наблюдалось, и практически всегда концентрация основных электролитов (натрия, калия, кальция и магния) в сыворотке крови мало отличалась от дополетного уровня и соответствовала физиологической норме.

Экскреция жидкости с мочой во время этих полетов снижалась в среднем в группе (n=20) на 26 %, т. е. в течение первых 4–20 суток пребывания в невесомости диурез был

ниже предполетных величин практически у всех космонавтов и астронавтов (табл. 1). При этом, однако, необходимо учитывать, что сбор мочи у каждого из обследованных осуществлялся не непрерывно, а лишь в отдельные сутки полета. Выведение почками основных электролитов и осмотически активных веществ (ОАВ) во время пребывания на орбите в среднем существенно не изменялось. У отдельных космонавтов наблюдались периоды как увеличения, так и снижения диуреза и салуреза по сравнению с предполетным уровнем, но эти колебания не были велики и закономерны и, вероятнее всего, обуславливались характером питания и индивидуальным темпом адаптации. В тех случаях, когда в ходе полета регистрировалось потребление жидкости, было выявлено снижение водопотребления.

Статистически значимое снижение почечной экскреции натрия наблюдалось лишь в

раннем послеполетном периоде (в среднем на 34 %), что, по видимому, отразилось и на тенденции к снижению выведения осмотически активных веществ в целом (см. табл. 1). При этом не наблюдалось значимой динамики скорости клубочковой фильтрации, о которой судили по экскреции креатинина.

В то же время активность основных гормональных регуляторов водного и электролитного обмена, таких как вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ) и гормоны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в крови, во время полета существенно изменялась (табл. 2). Так, в первые 20 суток пребывания в невесомости концентрация вазопрессина в плазме крови возрастала почти у всех обследованных космонавтов и астронавтов в 2–5 раз по сравнению с исходной, что составило в среднем по группе статистически достоверное увеличение в 2,3 раза (P<0,01).

Таблица 1

Почечная экскреция (за 24 ч) жидкости, основных электролитов и осмотически активных веществ у космонавтов до полета, во время космического полета и в первые сутки после приземления, М±m

Период	Диурез, мл	Натрий, ммоль	Калий, ммоль	ОАВ, мосм/к ₂ Н ₂ О
До полета	1120±110	139±11	63±5	830±50
В полете	830±40*	121±8	58±2	850±35
После полета	900±120	92±10*	68±14	790±120
Норма	600–1600	100–300	50–100	450–950

Примечание. * — достоверные изменения по сравнению с дополетным уровнем, P<0,05.

Таблица 2

Концентрация в плазме крови вазопрессина (АДГ), альдостерона, атриального натрийуретического пептида, осмотически активных веществ, а также активность ренина плазмы у космонавтов до полета и во время космического полета, М±m

Период	АДГ, пг/мл	АС, пг/мл	АНП, пг/мл	АРП, нг/мл/ч	ОАВ, мосм/л
До полета	2,4±0,5	131±19	29,7±4,3	1,4±0,5	292±1
В полете	5,4±0,7*	97±22	27,0±4,7	1,9±0,4	290±2
Норма	2–8	50–300	15–30	0,5–4,0	285–300

Примечание. В табл. 2, 3: * — достоверные изменения по сравнению с дополетным уровнем, P<0,01.

Таблица 3

Почечная экскреция (за 24 ч) антидиуретического гормона, альдостерона, атриального натрийуретического пептида и циклического гуанозинмонофосфата у космонавтов до полета, во время полета и в первые сутки после приземления, $M \pm m$

Период	АДГ, нг	АС, нмоль	АНП, нг	цГМФ, нмоль
До полета	63±9	38±2	13,9±4,3	439±23
В полете	94±15	24±3*	3,1±0,4*	370±43
После полета	171±73*	30±7	13,9±3,7	460±220
Норма	20–160	8–50	—	300–900

Следует отметить, что возрастание активности АДГ наблюдалось при практически неизменной осмотической концентрации плазмы крови.

Кроме того, у большинства обследованных лиц во время полета существенно (в 1,5–4,0 раза) увеличивалось выведение вазопрессина почками по сравнению с фоновым, дополетным уровнем. Среднегрупповые значения ($M \pm m$) возрастали с 63±9 нг/с до 94±15 нг/с или в 1,5 раза (табл. 3), что несомненно свидетельствует о повышенной продукции гормона и об активации во время космического полета гормонального звена антидиуретической системы. При этом осмолярность мочи и почечное выведение основных электролитов и ОАВ заметно не изменялись, но повышенная продукция вазопрессина соотносилась с тенденцией к снижению диуреза. Здесь необходимо отметить, что в наибольшей степени концентрация АДГ в плазме крови и его экскреция с мочой возрастала у космонавтов во время повышения температуры окружающей среды на орбитальной станции, что подтверждает значение тепловой дегидратации для стимуляции секреции вазопрессина.

Одновременно отмечалась тенденция к понижению концентрации альдостерона в крови (в среднем по группе — почти на 26 %, но статистически недостоверно). При этом у одного из космонавтов на 9-й день пребывания в невесомос-

ти концентрация альдостерона в крови, наоборот, возрастала на 80 % по сравнению с исходной. В то же время почечная экскреция альдостерона в среднем по группе достоверно значимо ($P < 0,01$) снижалась во время пребывания в невесомости почти на 37 % (см. табл. 3), что наряду с некоторой гипоальдостеронемией у большинства обследованных космонавтов, по-видимому, отражает снижение его синтеза. Изменения активности ренина плазмы крови (АРП) были менее закономерны и характеризовались большими индивидуальными колебаниями, но в среднем ($M \pm m$) при дополетном обследовании АРП была равна 1,4±0,5 нг/мл/ч, а во время орбитального полета — 1,9±0,4 нг/мл/ч (см. табл. 2).

Концентрация атриального натрийуретического пептида (АНП) в плазме крови, этого важнейшего регулятора водно-солевого обмена и секреции волюморегулирующих гормонов, при дополетном обследовании составила в обследованной группе космонавтов в среднем 29,7±4,3 пг/мл, а во время полетов — 27,0±4,7 пг/мл ($M \pm m$). Отсутствие достоверной динамики обусловлено тем, что содержание АНП в полете изменялось противоположным образом, то есть наблюдалось как снижение, так и увеличение его концентрации у разных космонавтов, однако выведение гормона с мочой в условиях невесомости в большинстве случаев все же снижа-

лось. При этом почечная экскреция циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), являющегося вторичным мессенджером для натрийуретического фактора, в среднем по группе также несколько снижалась (см. табл. 3), что подтверждает закономерность динамики АНП в условиях космического полета [6].

Секреция волюморегулирующих гормонов и, в частности, АДГ и АНП тесно связана с уровнем гидратации организма. В достаточно кратковременных полетах определить динамику внутрисосудистого объема жидкости проще, так как при стабильном количестве эритроцитов изменения ОЦП можно рассчитать, исходя из величины показателя гематокрита. Оказалось, что в первые три недели пребывания в условиях невесомости у 76 % космонавтов происходит возрастание гематокрита на 2–16 % относительно дополетной величины [9], что соответствует снижению ОЦП в среднем на 15,3±3,4 % ($M \pm m$). На 14-е сутки космической миссии ОВЖ, оцененный по распределению брома, также был снижен у трех астронавтов на 18,5; 19,7 и 21,2 % по сравнению с дополетным уровнем. Эти результаты однозначно указывают на развитие гипогидратации организма в первые две-три недели космического полета.

Складывается впечатление, что в большинстве случаев к этому моменту полета у космонавтов заканчивался первоначальный период адаптации к условиям невесомости и наблюдались последствия этих ранних приспособительных сдвигов водно-солевого обмена и вторичная гормональная перестройка. Одним из основных свидетельств произошедших изменений является гиповолемия. В исследованиях с фармакологической гипогидратацией организма человека было показано, что уменьше-

ние ОЦП в среднем на 16 % способствует снижению центрального венозного давления (ЦВД) и одновременному повышению концентрации гормонов РААС и вазопрессина в плазме крови [10].

На следующее утро после окончания непродолжительных космических экспедиций нередко наблюдалась гипернатриемия, увеличенная концентрация общего белка плазмы крови и высокая величина гематокрита, что свидетельствовало о сохраняющемся дефиците плазмы и гипогидратации организма. Потеря массы тела после таких полетов составила 2–4 % от исходного.

В течение нескольких послеполетных суток у космонавтов отмечался положительный водный баланс, снижение диуреза и натрийуреза при одновременном увеличении продукции гормонов, обеспечивающих удержание жидкости и ОАВ (см. табл. 1 и 3). Обычно на 3-и сутки реадаптационного периода дефицит массы тела уменьшался или вообще исчезал, а через 7 суток после завершения полета большинство исследованных параметров находилось в пределах предполетных колебаний, что свидетельствовало о том, что реадаптация водно-солевого гомеостаза и системы волюморегуляции к земным условиям к этому сроку, в основном, завершалась, и уровень гидратации организма нормализовывался.

Таким образом, проведение серии бортовых экспериментов с целью исследования механизмов волюморегуляции и закономерностей адаптации водно-солевого метаболизма к условиям космического полета показало, что после перехода от условий нормальной гравитации к невесомости происходило снижение уровня гидратации организма. При этом ОВЖ снижался на 18–20 %, а ОЦП — в среднем на 10–

20 %. В этот же период концентрация вазопрессина в плазме крови в большинстве случаев была значительно выше исходной, а почечная экскреция АНП и альдостерона, наоборот, снижалась.

При анализе полученных результатов необходимо учесть, что фактором, маскирующим истинные изменения величин диуреза и электролитуреза и способствующим развитию гипогидратации организма, явились периоды повышенной температуры окружающей среды на станции «Мир» (плюс 25–29 °С) во время проведения исследований [2]. Кроме того, некоторые космонавты использовали с профилактической целью пережимные манжеты для депонирования жидкости в ногах или ежедневные физические тренировки [5; 7], что, безусловно, влияло на характер и скорость адаптационной перестройки волюморегулирующих систем. Тем не менее, аналогичные сдвиги в профиле гормональной волюморегуляции и ОЦП наблюдали и во время полетов американских астронавтов [11].

Следовательно, несмотря на то, что исследования, проводимые непосредственно в условиях космических полетов, до сих пор носят эпизодический характер, а их результаты во многом зависят от специфики каждого полета, все же можно сформулировать типичные сдвиги водно-солевого обмена и его гормональной регуляции. В ранний период (от нескольких часов до суток) после перехода от условий нормальной гравитации к невесомости, вероятно, начинает преобладать почечная экскреция жидкости и ОАВ над их потреблением, что приводит к снижению ОЦП и развитию гипогидратации организма. Вслед за этим, в ответ на уменьшение объема плазмы, возрастает продукция вазопрессина и снижается секреция АНП, что

способствует развитию вторичной реакции, направленной на стабилизацию водно-электролитного гомеостаза при сниженном объеме внеклеточной жидкости, адекватном новым условиям существования человека [12]. Такую перестройку можно квалифицировать как адаптивную реакцию организма в ответ на первичные сдвиги, обусловленные перераспределением жидких сред в краниальном направлении. При этом скорость развития и выраженность этих волюморегулирующих реакций определяются не только объемными сдвигами, но и характером межгормональных взаимодействий.

В ранний послеполетный период организм человека вновь подвергается адаптационной перестройке, обусловленной воздействием гравитационной нагрузки. Происходит активация волюморегулирующих гормональных систем, обеспечивающих удержание в организме жидкости и осмотически активных веществ для восстановления водно-солевого равновесия, соответствующего условиям земной гравитации.

Следует отметить значение индивидуальных особенностей, потому что у каждого из космонавтов наблюдались разные сроки развития адаптационных сдвигов экскреторной деятельности почек и перестройки в системе гормональной волюморегуляции как во время пребывания в условиях невесомости, так и в процессе последующей реадаптации к земной гравитации. Необходимо также иметь в виду свойство волюморегулирующих гормонов быстро менять уровень секреции в ответ на изменение физиологической ситуации. Тем не менее, результаты, полученные в непродолжительных космических полетах, демонстрируют основные сдвиги, наблюдаемые в хорошо контролируемых условиях мо-

дельных экспериментов [11; 13], и развивают общепризнанную концепцию адаптации к условиям невесомости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Газенко О. Г., Григорьев А. И., Егоров А. Д. Физиологические эффекты действия невесомости на человека в условиях космического полета // Физиол. человека. — 1997. — Т. 23, № 2. — С. 138-146.
2. Исследование водно-солевого обмена и его гормональной регуляции во втором совместном советско-французском космическом полете / А. И. Григорьев, В. Б. Носков, В. В. Поляков и др. // Авиакосм. и экол. медицина. — 1992. — Т. 26, № 1. — С. 36-39.
3. Изучение взаимодействия эндокринной, почечной систем и циркуляторных факторов в поддержании объемного и электролитного гомеостаза в условиях микрогравитации: российско-американский проект / А. И. Григорьев, К. Хантун, Б. В. Моруков и др. // Орбитальная станция «Мир». — М., 2002. — Т. 2. — С. 69-85.
4. Research of gears of homeostasis fluids's changes induced by microgravity during STS-60 flight / A. I. Grigoriev, C. S. Huntoon, I. M. Larina et al. // J. Gravit. Physiol. — 1996. — Vol. 3 (2). — P. 83-86.
5. Hormonal changes with lower body negative pressure on 6th day in microgravity in one cosmonaut / H. Hinghofer-Szalkay, V. B. Noskov, D. Jezova et al. // Aviat. Space Environ. Med. — 1993. — Vol. 64(11). — P. 1000-1005.
6. Permanent depression of plasma cGMP during long-term space flight / A. Roessler, V. B. Noskov, Z. Laszlo et al. // Physiol Res. — 2001. — Vol. 50. — P. 83-90.
7. Blood volume regulating hormones, fluid and electrolyte modifications during 21 and 198-day space flights / D. Vorobiev, A. Maillat, J. Fortrat et al. // Acta Astronautica. — 1995. — Vol. 36. — P. 733-742.
8. Van Beaumont W. Evaluation of hemoconcentration from hematocrit measurements // J. Appl. Physiol. — 1972. — Vol. 31 (5). — P. 712-713.
9. Носков В. Б. Динамика показателя гематокрита во время космических полетов различной продолжительности // Орбитальная станция «Мир». — М., 2002. — Т. 1. — С. 318-321.
10. Центральное венозное давление и гормональная регуляция водного обмена при его изменении в условиях антиортостаза / В. Б. Носков, В. Е. Катков, Б. В. Афонин и др. // Физиол. человека. — 1986. — Т. 12, № 5. — С. 810-815.
11. Leach Huntoon C. S., Grigoriev A. I., Natochin Yu. V. Fluid and electrolyte regulation in spaceflight // AASP, USA. — 1998. — Vol. 94. — 220 p.
12. Носков В. Б. Механизмы волюморегуляции при действии факторов космического полета // Авиакосмич. и экологич. медицина. — 2000. — Т. 34, № 4. — С. 3-8.
13. Водно-солевой обмен и функция почек в космических полетах и наземных модельных экспериментах / Б. В. Моруков, В. Б. Носков, И. М. Ларина, Ю. В. Наточин // Рос. физиол. журн. им И. М. Сеченова. — 2003. — Т. 89, № 3. — С. 356-367.

УДК 612.46+615.357:613.693

В. Б. Носков, И. М. Ларина

ГОРМОНАЛЬНАЯ ВОЛЮМОРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ НЕПРОДОЛЖИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ

Изучение состояния водно-электролитного обмена и системы волюморегуляции во время космических полетов, продолжительностью 8–25 суток, и в раннем реадaptационном периоде показало, что в начальном периоде действия невесомости изменяется продукция волюморегулирующих гормонов и развивается гипогидратация организма. На более поздних этапах полета происходит повторная перестройка волюморегуляции и водно-солевого гомеостаза, при этом заметно увеличивается продукция АДГ и одновременно снижается секреция АНП и гормонов РААС, а почечная экскреция натрия и жидкости уменьшается. После возвращения к земной гравитации у большинства космонавтов развиваются адаптивные реакции, направленные на восполнение потерь внеклеточной жидкости и минеральных веществ для формирования «земного» водно-солевого гомеостаза.

Ключевые слова: водно-солевой обмен, гормональная регуляция, волюморегуляция, космический полет.

UDC 612.46+615.357:613.693

V. B. Noskov, I. M. Larina

HORMONAL VOLUMOREGULATION DURING SHORT-TERM SPACE FLIGHTS

It was studied water-electrolyte metabolism and system of volumoregulation during short-term space flights, duration of 8–25 day, and in the early readaptation period. The results of research have shown that the volumoregulation change at the initial period of action of weightlessness is consequence of redistribution of blood and hemodynamic shifts, resulting in change of volumoregulation hormones production and formation of hypohydration of the organism. At more late stages of flight there occurs repeated redistribution of water-electrolyte homeostasis, meanwhile ADH production increases and simultaneously ANP and RAAS hormones release reduces and renal sodium and liquid excretion decreases. After returning to earthly gravitation in majority of cosmonauts adaptive reactions develop, directed at compensation of losses of extracellular fluid and mineral substances for “earthly” water-electrolyte homeostasis formation.

Key words: water-electrolyte metabolism, volumoregulation, hormones, space flight.

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

Ю. Є. Роговий, д-р мед. наук, проф.,

О. В. Злотар,

В. М. Магальяс, канд. мед. наук,

М. В. Халатурник, канд. хім. наук, доц.

РОЛЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ В ЗАХИСТІ ВІД ДИСФУНКЦІЇ S₃-СЕГМЕНТІВ НЕФРОНУ ТА ЗНАЧЕННЯ ТКАНИННОЇ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ У ЗМІНАХ ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ РОЗВИТКУ ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО СИНДРОМУ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Проблема швидкого прогресування та розвитку хронічного патологічного процесу сьогодні є однією з найактуальніших у сучасній нефрології. Її розв'язання значною мірою визначається з'ясуванням механізмів розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому [5], який являє собою патологію ниркових каналців та інтерстицію у вигляді клітинних інфільтратів, набряку та склерозу. Для розв'язання важливих аспектів цієї проблеми було обрано модель сулемової нефропатії, при якій має місце первинне і вторинне ушкодження проксимального відділу нефрону [1; 3], а на 30-й день пізнього періоду поліуричної стадії спостерігається патологія інтерстицію у вигляді розростання сполучної тканини [7; 11]. У роботі була з'ясована роль порушень у системі антиоксидантного захисту в патології ниркових проксимальних каналців, оскільки відомо, що активність супероксиддисмутази в нормі більш низька в сегменті S₃ проксимального відділу нефрону порівняно із сегментами S₁ та S₂ [8; 9], а при хронічній патології нирок має місце зменшення її активності в крові, що може призводити до інтенсифікації перекисного окислення ліпідів [7]. Крім того, необхідно було з'ясувати

роль тканинної фібринолітичної системи в порушенні функцій нирок, оскільки з літератури відомо про зниження фібринолітичної активності крові при хронічному патологічному процесі [2; 8].

Мета роботи — з'ясувати роль змін активності супероксиддисмутази (СОД) в захисті від дисфункції S₃-сегментів та значення тканинного фібринолізу у змінах функцій нирок у пізній період поліуричної стадії сулемової нефропатії на момент формування тубуло-інтерстиціального синдрому.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 32 білих нелінійних щурах-самцях вагою 160–180 г в умовах ліпонатрієвого раціону харчування. Сулему вводили підшкірно дозою 5 мг/кг маси тіла. Функцію нирок досліджували на 30-й день сулемової нефропатії в умовах водного індукованого діурезу, для чого водогінну воду (5 % від маси тіла) за допомогою зонда вводили щурам у шлунок із подальшим збиранням сечі протягом 2 год. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год /100 г маси тіла. Відразу після збирання сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефірним нарко-

зом. Кров збирали в пробірки з гепарином. У плазмі крові й у сечі визначали концентрації креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою та іонів натрію методом полум'яної фотометрії. Білок у сечі оцінювали за методом із сульфосаліциловою кислотою. Клубочкову фільтрацію (Ccr) оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну. Відносну реабсорбцію води (RH₂O %) розраховували за формулою:

$$\frac{RH_2O}{Ccr} = \frac{(Ccr - V)}{Ccr} \cdot 100 \%$$

Фракцію іонів натрію (RFNa⁺), що реабсорбується, розраховували за формулою:

$$RFNa^+ = \frac{Ccr \cdot PNa^+ - V \cdot UNa^+}{Ccr}$$

де PNa⁺ та UNa⁺ — концентрації іонів натрію (ммоль/л) у плазмі крові та в сечі відповідно. Екскрецію білка (Epr) розраховували за формулою:

$$Epr = V \cdot Upr$$

де Upr — концентрація білка в сечі (мг/мл).

Проксимальну реабсорбцію іонів натрію (TPNa⁺) оцінювали в умовах водного діурезу за формулою:

$$TPNa^+ = (Ccr \cdot V) \cdot PNa^+ [6]$$

Нирки негайно вилучали та заморожували в рідкому азо-

ті. В нирковій тканині оцінювали фібринолітичну активність, яку визначали за здатністю гомогенату ниркової тканини спричинювати лізис азофібрину із вивільненням азобарвника, що має максимум поглинання при E_{440} . В роботі вивчалися три види фібринолітичної активності: сумарна (СФА), неферментативна (НФА) інкубація гомогенату за присутності блокатора ферментного фібринолізу ϵ -амінокапронової кислоти та ферментативна фібринолітична активність (ФФА), яка розраховувалася за формулою:

$$\text{ФФА} = \text{СФА} - \text{НФА} [4].$$

У мозковій речовині нирок оцінювали активність супероксиддисмутази [7]. Білок у нирках визначали за методом Лоурі [10].

Для підтвердження розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому були проведені гістоморфологічні дослідження нирок із забарвленням депарафінованих зрізів гематоксилін-еозином та за Слинченко.

Статистичну обробку, в тому числі кореляційний та регресійний аналіз, проводили за допомогою комп'ютерної програми "Statgraphics".

Результати дослідження та їх обговорення

На 30-й день сулемової нефропатії встановлені дистрофічні зміни ниркових каналців, дифузне розростання сполучної тканини й інфільтрація стромы клітинними елементами, що свідчить про формування тубуло-інтерстиціального синдрому [7].

Цей період поліуричної стадії нефропатії характеризувався зростанням діурезу на 30,13 % ($P < 0,05$), головним чином, за рахунок збільшення процесів клубочкової фільтрації на 37,43 % ($P < 0,02$). Зростала екскреція білка з $0,244 \pm 0,041$ мл/2 год/100 г ($P < 0,01$) при сулемовій нефропатії. В нирковому сосочку відмічено вірогід-

не зниження фібринолітичної активності: сумарна знижувалася на 28,63 % ($P < 0,001$), неферментативна — на 85,82 % ($P < 0,001$), ферментативна — на 20,54 % ($P < 0,001$). Щодо активності супероксиддисмутази в мозковій речовині нирок не відмічалось вірогідних змін ($0,640 \pm 0,050$ Е/мг білка/хв у контролі та $0,840 \pm 0,179$ Е/мг білка/хв при сулемовій нефропатії). Встановлений позитивний кореляційний зв'язок між діурезом й екскрецією білка (таблиця) свідчить про те, що збільшена кількість білка надходить у процесі зростання клубочкової фільтрації в проксимальний відділ нефрону, де порушується його реабсорбція та, відповідно, зростає його виділення із сечею. Разом з тим проксимальна реабсорбція іонів натрію не змінювалася, становлячи $9,92 \pm 0,17$ мкмоль/100 мкл клубочкової фільтра-

ту на 30-й день сулемової нефропатії, що можна пояснити підсиленням процесів регенерації ниркового епітелію в сегментах S_1 , S_2 проксимального каналця в кірковій речовині. Це також підтверджується виявленими позитивними кореляційними зв'язками між клубочковою фільтрацією та проксимальною реабсорбцією іонів натрію, що забезпечує функціонування клубочково-каналцевого балансу за рахунок S_1 та S_2 . На це також вказують виявлені позитивні кореляційні зв'язки між клубочковою фільтрацією та відносною реабсорбцією води, клубочковою фільтрацією та фракцією іонів натрію, що реабсорбується. Встановлений позитивний кореляційний зв'язок між відносною реабсорбцією води та проксимальною реабсорбцією іонів натрію свідчить про ізотонічність процесу реабсорбції в

Таблиця

Матриця вірогідних кореляційних зв'язків між показниками функцій нирок, активністю супероксиддисмутази та фібринолізом

Пари кореляційних зв'язків		Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Вірогідність кореляційного зв'язку
Діурез	Екскреція білка	0,877	<0,01
Клубочкова фільтрація	Проксимальна реабсорбція Na^+	0,977	<0,001
Клубочкова фільтрація	Відносна реабсорбція H_2O	0,947	<0,01
Клубочкова фільтрація	Фракція Na^+ , що реабсорбується	0,947	<0,001
Відносна реабсорбція H_2O	Проксимальна реабсорбція Na^+	0,966	<0,001
Фракція Na^+ , що реабсорбується	Проксимальна реабсорбція Na^+	0,999	<0,001
Діурез	Сумарна фібринолітична активність (сосочок)	0,782	<0,05
Діурез	Ферментна фібринолітична активність (сосочок)	0,791	<0,05
Клубочкова фільтрація	СОД (мозкова речовина нирок)	0,849	<0,02
Фракція Na^+ , що реабсорбується	СОД (мозкова речовина нирок)	0,786	<0,05
Проксимальна реабсорбція Na^+	СОД (мозкова речовина нирок)	0,786	<0,05
Клубочкова фільтрація	Сумарна фібринолітична активність (сосочок)	0,765	<0,05

проксимальному відділі нефрону, а виявлений позитивний кореляційний зв'язок між фракцією іонів натрію, що реабсорбується, та проксимальною реабсорбцією іонів натрію свідчить про те, що процеси реабсорбції іонів натрію відбуваються, головним чином, у проксимальному відділі нефрону в зазначених сегментах S_1 та S_2 .

Позитивні кореляційні зв'язки між діурезом та сумарною, ферментативною фібринолітичною активністю в нирковому сосочку можна пояснити таким чином. Ушкодження юкстагломерулярного апарату нирок призводить до зниження активності урокінази до рівня, що не може забезпечити ефективний фібриноліз у збиральних трубках ниркового сосочка. Це призводить до утворення уротромбозу та, відповідно, до обмеження діурезу. Встановлення даної кореляційної залежності дало можливість розрахувати рівняння лінійної регресії між діурезом та ферментативною фібринолітичною залежністю ниркового сосочка ($V=2,640\pm 0,009$ ФФАс) (рис. 1). Виявлені позитивні кореляційні зв'язки між активністю супероксиддисмутази в мозковій речовині нирок та фракцією іонів натрію, що реабсорбується, та проксимальною реабсорбцією іонів натрію свідчать про потенційну здатність даного ферменту надавати захисної дії S_3 -сегментам проксимального відділу нефрону, що локалізовані в мозковій речовині нирок. Рівняння лінійної регресивної залежності проксимальної реабсорбції натрію й активності супероксиддисмутази ($T^{\beta}Na^+=2,03\pm 0,90$ СОДм) у мозковій речовині нирок подано на рис. 2. Це, в свою чергу, може привести до нормалізації клубочково-канальцевого балансу за рахунок сегмента S_3 , про що свідчить позитивний кореляційний зв'язок між клубочковою фільтрацією й активністю супер-

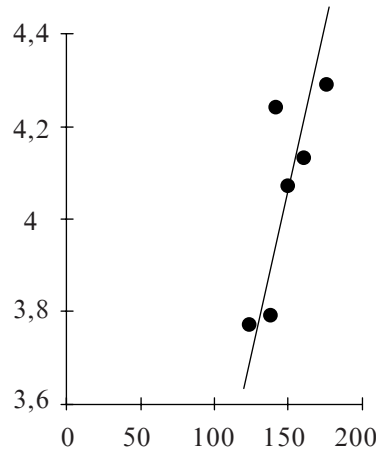


Рис. 1. Регресійний аналіз залежності між діурезом та ферментною фібринолітичною активністю ниркового сосочка в пізній період поліурічної стадії сулемової нефропатії (30-й день). За віссю абсцис — ферментна фібринолітична активність (сосочок) (Е440/год/г); за віссю ординат — діурез (мл/2 год/100 г); $r = 0,731$; $n=7$; $P<0,05$

оксиддисмутази в мозковій речовині нирок. Позитивний кореляційний зв'язок між клубочковою фільтрацією та сумарною фібринолітичною активністю свідчить про те, що уротромбоз збиральних каналців ретроградно обмежує не тільки надмірне зростання діурезу, але й клубочкової фільтрації.

Висновки

1. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між активністю супероксиддисмутази в мозковій речовині нирок та сумарною реабсорбцією іонів натрію дозволяє зробити висновок про здатність даного ферменту надавати захисної дії S_3 -сегментам проксимального відділу нефрону в пізній період поліурічної стадії сулемової нефропатії на момент формування тубуло-інтерстиціального синдрому.

2. Виявлені позитивні кореляційні зв'язки між фібринолітичною активністю в нирковому сосочку, діурезом та клубочковою реабсорбцією дають можливість стверджува-

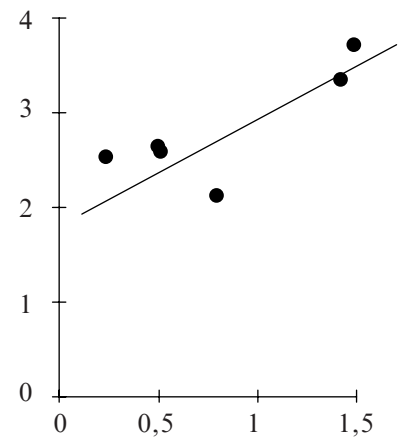


Рис. 2. Регресійний аналіз залежності між активністю СОД у мозковій речовині нирок та проксимальною реабсорбцією іонів натрію в пізній період поліурічної стадії сулемової нефропатії (30-й день). За віссю абсцис — активність СОД (мозкова речовина нирок) (Е/мг/білка/хв); за віссю ординат — проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г); $r = 0,786$; $n=7$; $P<0,05$

ти, що фібринолітична активність нирок істотно впливає на рівень клубочкової фільтрації та діурез в момент формування тубуло-інтерстиціального синдрому.

Обґрунтовано перспективу подальших досліджень щодо з'ясування ролі змін у різних сегментах проксимального відділу нефрону: S_1 , S_2 , S_3 в механізмах розвитку тубуло-інтерстиціального синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреев В. П. Особенности восстановления эпителиа канальцев почки белой крысы в поздние сроки сулемового некронефроза // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 1991. — Т. 111, № 6. — С. 659-661.
2. Братчик А. М. Клинические проблемы фибринолиза. — К.: Здоров'я, 1993. — 344 с.
3. Взаимосвязь энергетического обмена, почечных процессов и функций в норме и патологии / А. И. Гоженко, С. И. Конкин, А. С. Федорук и др. // Укр. НПО «Медицина транспорта». — Одесса, 1997. — 70 с. — Рус. — Деп. в ГНТБ 04.04.97, № 307-Ук97.
4. Декларацийний пат. 30727 Україна. МПК G 01 N 33/48. Спосіб визначення тканинної фібринолітичної ак-

тивності Б. М. Боднар, О. Л. Кухарчук, В. М. Магальяс, Я. І. Пенішкевич, О. В. Пішак, Ю. Є. Роговий, В. І. Сливка, В. П. Шаповалов (Україна). — № 98042121. Заявл. 28.04.1998. Опубл. 15.12.2000. Бюл. № 7–11. — 2 с.

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

6. *Сучасні* методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: Навчально-методичний

посібник / В. М. Магальяс, А. О. Міхеев, Ю. Є. Роговий та ін. — Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. — 42 с.

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

8. *Роговий Ю. Є., Бойко О. В., Філіпова Л. О.* Функціонально-структурна характеристика сегментів нефрону // Фізіол. журнал. — 2003. — Т. 49, № 6. — С. 94-100.

9. *Intranephron* distribution and properties of xanthine oxidase, superoxide dismutase and guanase activities

in control and nephrotic rats / H. Endou, H. Yamada, T. Takahashi et al. // *Mol/ Nephrol.: Biochem. Aspects Kidney Funct.: Proc. 8 th Int. Symp. Dubrovnic, Oct. 5–8, 1986.* — Berlin; N. Y., 1987. — P. 347-352.

10. *Protein* measurment with Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. I. Rosebrough, A. L. Parr, R. I. Randwall // *J. Biol. Chem.* — 1951. — Vol. 193, N 1. — P. 265-275.

11. *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 616.61:577:612.46

В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, О. В. Злотар, В. М. Магальяс, М. В. Халатурник

РОЛЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ В ЗАХИСТІ ВІД ДИСФУНКЦІЇ S₃-СЕГМЕНТІВ НЕФРОНУ ТА ЗНАЧЕННЯ ТКАНИННОЇ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ У ЗМІНАХ ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ РОЗВИТКУ ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО СИНДРОМУ

В дослідях на 32 білих щурах-самцях на моделі сулемової нефропатії в пізній період поліурічної стадії (30-й день) встановлений позитивний кореляційний зв'язок між активністю супероксиддисмутази в мозковій речовині нірок та проксимальною реабсорбцією іонів натрію, що можна розглядати як захисний вплив даного ферменту на S₃-сегменти.

Виявлені позитивні кореляційні зв'язки між фібринолітичною активністю в нирковому сосочку та діурезом, клубочковою фільтрацією дозволяють дійти висновку про те, що фібринолітична активність ниркового сосочка істотно впливає на рівень клубочкової фільтрації та діурезу в момент формування тубуло-інтерстиціального синдрому.

Ключові слова: нирки, функція, S₃-сегменти, тубуло-інтерстиціальний синдром, супероксиддисмутаза, фібринолітична активність.

UDC 616.61: 577:612.46

V. P. Pishak, Yu. Ye. Rohovy, O. V. Zlotar, V. M. Magalyas, M. V. Khalaturnyk

THE ROLE OF SUPEROXID DISMUTASE IN PROTECTION FROM DISFUNCTION OF S₃-SEGMENTS OF THE NEPHRON AND FIBRINOLITIC ACTIVITY IN RENAL FUNCTIONS DURING THE DEVELOPMENT OF TUBULO-INTERSTITIAL SYNDROME

In experiments on white male rats on the sublimate nephropathy model in the late period of polyuretic stage (30 days) there was established the positive correlative connection between superoxide dismutase activity in renal medullary substance and proximal reabsorption of sodium that is explained by protective action this enzyme on S₃-segments of the nephron.

The revealed positive correlative connections between fibrinolytic activity in renal papilla and diuresis, glomerular filtration, give us an opportunity to make a conclusion that phybrinolytic activity of renal papilla exerts the essential influence over the level of the glomerular filtration and diuresis at the moment of tubulo-interstitial forming syndrome.

Key words: kidneys, function, S₃-segments, tubulo-interstitial syndrome, superoxide dismutase, phybrinolytic activity.

УДК 615.033.07

М. Я. Головенко, *акад. АМН України, д-р біол. наук,*
І. Ю. Борисяк

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ ВИВЕДЕННЯ АМІКСИНУ З ОРГАНІЗМУ МИШЕЙ ПРИ ЙОГО БАГАТОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

Пошук та вивчення нових фармакологічних засобів — одна з важливих проблем сучасної медицини [1]. Сьогодні спостерігається зростання поширеності гострих, хронічних, інфекційних, особливо вірусних, хвороб на фоні зниження

імунологічної реактивності населення. Саме тому підвищення інтересу вчених до лікарських засобів, що здійснюють стимульований вплив на імунітет, цілком виправдане. Першим вітчизняним пероральним індуктором інтерферону, доз-

воленим для клінічного застосування, є аміксин — низькомолекулярна синтетична сполука класу флуоренонів [2; 3]. Препарат ефективно застосовують у лікуванні гострих і хронічних гепатитів В і С, розсіяного склерозу, профілак-

тиці і лікуванні грипу та інших ГРВІ, хламідіози, герпесвірусних інфекціях, онкологічних захворюваннях [4; 5].

З лікарської точки зору оптимальний режим лікування повинен забезпечити максимальний лікарський ефект при мінімальному ризику та побічній дії. Завдання оптимізації лікування у термінах фармакокінетики можна визначити після вивчення процесів розподілу та елімінації препарату і його метаболітів з організму.

Вивчення фармакокінетики при багаторазовому введенні лікарського засобу направлене, головним чином, на виявлення особливостей фармакокінетики (сповільнення чи прискорення процесів розподілу та елімінації), які не проявляються при одноразовому введенні препарату [1].

Мета цієї роботи — дослідження процесів елімінації ^3H -аміксину та його метаболітів з організму мишей при багаторазовому пероральному введенні препарату.

Матеріали та методи дослідження

Для дослідження процесів елімінації препарату з організму експериментальних тварин було використано синтезований у спільному підприємстві «ІнтерХім» ^3H -аміксин (2,7-біс-[2-N,N-діетиламіно-[1- ^3H]-етокси]-флуорен-9-он дигідрохлорид). Визначення питомої активності та радіохроматографічної чистоти синтезованого зразка ^3H -аміксину виявило високий ступінь чистоти препарату (99,6 %), а його питома активність становила 2,3 Ci/mol [6].

Дослідження проводили на нелінійних мишах-самцях масою 22–30 г. Досліджуваних тварин розділили на дві групи: 1) тварини, яким багаторазово (впродовж 5 діб) вводили ^3H -аміксин; 2) тварини, яким вводили нерадіоактивний препарат впродовж 4 діб, потім на 5-ту добу — одноразово ^3H -

аміксин. Препарат ^3H -аміксин та його нерадіоактивний аналог вводили перорально дозою 50 мг/кг.

Для одержання продуктів екскреції експериментальних тварин помістили в метаболічні клітки “Simax”, з вільним доступом до води та їжі. Відбір сечі та калу проводився один раз на добу, впродовж 10 діб після введення радіоактивного препарату.

Для визначення загальної радіоактивності з усього об'єму сечі відбиралося 0,3 мл. Наважка калу (10 мг) розчинялася в 1 мл мурашиної кислоти і також відбиралося 0,3 мл. Проби заливалися толуольним сцинтилятором. Визначення загального радіоактивного матеріалу з біосубстратів виконували за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника TRI-CARB (Canberra-Packard, USA).

Результати дослідження та їх обговорення

Раніше були вивчені процеси виведення ^3H -аміксину з організму мишей при одноразовому пероральному введенні, розраховані кінетичні параметри екскреції препарату. Відмічено, що процес виведення препарату з організму моноекспоненціальний, процеси екскреції з сечею та калом непаралельні. Основний шлях

елімінації — екскреція з сечею 39,2 %, а з калом виводиться близько 15 % введеної дози [7].

Вивчення процесів виведення ^3H -аміксину з організму мишей при двох способах багаторазового перорального введення показало, що протягом дослідження препарат та його метаболіти виводяться досить повільно.

Дані дослідження кінетики виведення аміксину засвідчили, що процес екскреції загальної радіоактивності з сечею значно перевищує виділення загальної радіоактивності з калом при багаторазовому введенні ^3H -препарату. Особливістю кінетики виведення препарату з організму мишей при багаторазовому введенні є зменшення загальної кількості виведеного препарату впродовж дослідження.

При багаторазовому введенні (впродовж 5 діб) з 1-ї до 4-ї доби відмічено підвищення концентрації препарату та його метаболітів в екскретах експериментальних тварин, що зумовлено щодобовим введенням радіоактивного аміксину (табл. 1).

Порівняння даних при одноразовому та багаторазовому введенні ^3H -аміксину за 24 год показало, що отримані результати практично ідентичні. Так, за першу добу при введенні 50 мг/кг аміксину з сечею виво-

Таблиця 1

Параметри накопичення введеної дози при багаторазовому пероральному введенні ^3H -аміксину, %

Час, год	Доза, мг/кг	Сеча	Кал	Сумарно (сеча + кал)
24	50*	6,5	3,42	9,92
48	50*+50*	10,4	7,13	17,53
72	50*+50*+50*	15,6	8,79	24,39
96	50*+50*+50*+50*	22,3	10,72	33,02
120	50*+50*+50*+50*+50*	27,3	12,34	39,64
144		31,8	13,25	45,05
168		34,6	14,15	48,75
192		36,5	15,14	51,64
216		38,5	15,87	54,37
240		39,7	16,16	55,86

Примітка: 50* — доза радіоактивного аміксину.

диться близько 6,5 % препарату та його метаболітів, а з калом — до 3 % препарату. За другу добу із введеною дозою 50+50 мг/кг при дворазовому введенні до 5 % введеної дози виводиться з сечею, а з калом приблизно удвічі менше. За третю добу виводиться з сечею 5,2 % і з калом — 1,6 % ^3H -аміксину та його метаболітів, враховуючи, що введена доза становить 50+50+50 мг/кг. На четверту добу при багаторазовому введенні радіоактивного препарату доза дорівнює відповідно 50+50+50+50+50 мг/кг. Так, з сечею було виділено 6,7 % введеної дози, а з калом — 1,9 %, що сумарно становить близько 8,6 %. При останньому введенні ^3H -аміксину експериментальним тваринам на п'яту добу доза становила 50+50+50+50+50+50 мг/кг. На 120-й годині дослідження, чи на першу

добу після останнього введення з сечею, виводиться 5 % введеної дози, а з калом майже у 2,5 разу менше, ніж із сечею. Також на цей час сумарно виводиться з сечею 27 % та з калом 12 % введеної дози від початку експерименту. Починаючи із 120-ї години дослідження, концентрація ^3H -аміксину та його метаболітів у сечі та калі знижується. Так, на 144-ту годину від початку експерименту сумарно з сечею виводиться 31,8 % введеної дози, що практично більш ніж удвічі перевищує виведення з калом. У проміжку від 144-ї до 240-ї години дослідження з сечею виводиться приблизно 3–1,5 % введеної дози, тимчасом як із калом цей процес майже стаціонарний — виділяється до 1 % препарату.

Отже, протягом 10 діб дослідження виявилось, що концентрація препарату в сечі

вище концентрації ^3H -аміксину та його метаболітів у калі приблизно удвічі. Вивчення процесів виведення загального радіоактивного матеріалу з організму мишей при багаторазовому пероральному введенні показало, що основний шлях елімінації — екскреція з сечею (39,7 %), а з калом виводиться приблизно 16 % введеної дози. Процес елімінації у мишей з сечею визначає параметри виведення сумарного радіоактивного матеріалу.

Одноразове введення ^3H -аміксину на 5-ту добу після чотирьохдобового введення нерадіоактивного аналога дозволяє простежити, як вестиме себе в організмі препарат, введений за останню добу. Як видно з табл. 2, при одноразовому введенні ^3H -аміксину на фоні багаторазового введення нерадіоактивного препарату впродовж 10 діб з сечею виводиться однакова кількість аміксину та його метаболітів — по 1–2 %. Для калу також спостерігається рівномірне виділення препарату протягом 10 діб, але майже удвічі менше порівняно з сечею. Сумарно виводиться до 25 % введеного препарату та його метаболітів.

У подальшому нами були визначені кінетичні параметри процесів екскреції ^3H -аміксину з організму мишей (табл. 3).

Початкова концентрація C_0 -препарату та його метаболітів, що виводяться міліарним шляхом, нижче майже удвічі, ніж при реальній екскреції. Значення константи елімінації з сечею також практично удвічі перевищує константу елімінації з калом, що свідчить про переважне виведення препарату з сечею. Порівнювання значень $t_{1/2}$ та MRT для калу й сечі свідчить, що параметри кінетики виведення аміксину з сечею майже удвічі більші, ніж із калом. Величина кліренсу з калом приблизно у 1,5 і 5 разів перевищує такі самі показники у сечі та сумарного проце-

Таблиця 2

Параметри накопичення при одноразовому пероральному введенні ^3H -аміксину на фоні багаторазового введення нерадіоактивного препарату

Час, год	Сеча	Кал	Сумарно (сеча + кал)	Час, год	Сеча	Кал	Сумарно (сеча + кал)
24	1,5	2,12	3,62	144	10,1	7,46	17,56
48	3,0	3,06	6,06	168	11,7	8,09	19,79
72	5,0	3,89	8,89	192	13,1	8,75	21,85
96	7,0	5,21	12,21	216	14,2	9,25	23,45
120	8,7	6,28	14,98	240	15,1	9,94	25,04

Таблиця 3

Кінетичні параметри процесів виведення з організму мишей при одноразовому пероральному введенні ^3H -аміксину на фоні багаторазового введення його нерадіоактивного аналога

Показники	Виділення з організму		
	з сечею	з калом	сумарне
$\text{Ln}C_0$	0,7283	0,441	1,3187
C_0	2,072	1,554	3,739
k	-0,0027	-0,0045	-0,0035
$t_{1/2}$	256,721	154,033	198,042
MRT	370,37	222,22	285,71
Cl	0,08161	0,10114	0,01932

Примітка: $\text{Ln}C_0$ — логарифм початкової концентрації ^3H -аміксину; C_0 — початкова концентрація, мг/кг; k — константа елімінації, год⁻¹; $t_{1/2}$ — період напіввиведення препарату, год; MRT — середній час знаходження препарату в організмі, год; Cl — загальний кліренс, мл/год.

су (загальний кліренс). Виходячи з визначених параметрів, можна стверджувати, що характерною рисою процесу елімінації препарату та його метаболітів з сечею та калом при одноразовому введенні ^3H -аміксину на фоні багаторазового введення впродовж 4 діб нерадіоактивного препарату є повільна швидкість перебігу процесу. Але при цьому елімінація з калом майже удвічі повільніша. Запропонована особливість процесу елімінації аміксину з організму мишей дозволяє припустити можливість його накопичення в організмі експериментальних тварин.

Сумарний процес головним чином визначається параметрами виведення з сечею ^3H -продуктів. Шляхом ниркової екскреції виводиться близько 40 % при багаторазовому введенні ^3H -аміксину і приблизно 15 % введеного радіоактивного матеріалу при одноразовому введенні на фоні багаторазового введення нерадіоактивного препарату, а з калом виводиться близько 16 % та 10 % загально радіоактивного матеріалу відповідно.

Одержані дані при двох способах багаторазового введен-

ня дозволяють припустити, що при 5-добовому введенні з 56 % сумарного виведення приблизно до 25 % виділяється радіоактивний препарат, введений за останню, п'яту добу.

Раніше було показано [8], що аміксин є інгібітором монооксигеназної системи організму, зміна параметрів процесів його екскреції у процесі тривалого введення препарату, можливо, змінює швидкість процесів біотрансформації аміксину та сповільнює процес виведення його метаболітів з організму мишей.

Таким чином, на підставі одержаних даних можна зробити висновок про те, що при багаторазовому введенні аміксину виявлено сповільнення процесів елімінації препарату, які не проявляються при одноразовому введенні препарату, що повинно враховуватися при курсовому прийомі препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Клиническая фармакология* / Под ред. В. Г. Кукеса. — М., 2000. — 517 с.
2. *Андронати С. А., Литвинова Л. А., Головенко Н. Я.* Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги (обзор ли-

тературы и собственных исследований) // Журн. АМН України. — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 53-66.

3. *Амиксин: — применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний* / Под ред. Ф. И. Ершова. — М., 1998. — 20 с.

4. *Дидковский Н. А., Малашенкова И. К., Тазулахова Э. Б.* Индукторы интерферона — новый класс иммуномодуляторов // Аллергология. — 1998. — № 2. — С. 26-32.

5. *Хаитов Р. М., Пинегин Б. В.* Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 4-6.

6. *Карпинчик В. А., Мальцев Г. В., Сумрий С. К.* Синтез амиксина- $^3\text{H}_2$ и разработка методов его извлечения из биологических субстратов // Хим.-фарм. журнал. — 2002. — Т. 36, № 8. — С. 47-49.

7. *Борисюк І. Ю.* Кінетика процесу виведення ^3H -аміксину з організму мишей при одноразовому пероральному введенні препарату // Тези наук.-практ. конференції «Імунологічні препарати в клінічній практиці». Імунологія та алергологія. — 2004. — № 1. — С. 52.

8. *Изменение ферментативной активности компонентов монооксигеназ гепатоцитов крыс при введении тилорона* / А. В. Богатский, Б. Н. Галкин, Н. Я. Головенко и др. // Укр. биохим. журнал. — 1981. — Т. 53, № 6. — С. 108-110.

УДК 615.033.07

М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ ВИВЕДЕННЯ АМІКСИНУ З ОРГАНІЗМУ МИШЕЙ ПРИ ЙОГО БАГАТОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ

Вивчення процесів виведення ^3H -аміксину з організму мишей при двох способах багаторазового перорального введення показало, що впродовж досліду препарат та його метаболіти виводяться досить повільно. Сумарний процес головним чином визначається параметрами виведення з сечею ^3H -продуктів: при багаторазовому введенні — до 40 % і приблизно 15 % введеного радіоактивного матеріалу при одноразовому введенні на фоні багаторазового введення нерадіоактивного препарату, а з калом — близько 16 % та 10 % загально радіоактивного матеріалу відповідно. Аміксин є інгібітором монооксигеназної системи організму, а зміна параметрів процесів його екскреції під час тривалого введення препарату змінює швидкість процесів біотрансформації препарату, що і сповільнює процес виведення його метаболітів з організму. Це повинно враховуватися при курсовому прийомі препарату.

Ключові слова: аміксин, інгібітор, монооксигеназна система організму, біотрансформація.

UDC 615.033.07

M. Ya. Golovenko, I. Yu. Borisyuk

THE PECULIARITIES OF AMIXIN EXCRETION FROM THE MICE ORGANISMS AT ITS REPEATED USAGE

The study of ^3H -amixin excretion from the mice organisms at two methods of the oral repeated injection had shown, that during the course of experiment, the preparation and its metabolites were being excreted at a rather slow rate. The general process is mainly determined by the parameters of urine excretion of the ^3H -products: at the repeated injection — up to 40 %, and about 15 % of the radioactive material injected upon the once injection, basing on the repeated injection of the nonradioactive preparation; and with feces — about 16 and 10 % of the total radioactive material, respectively. Amixin is the organism's monoxygenase system activity inhibitor, the change of its excretion parameters, during the prolonged injection of the preparation changes the rate of its biotransformation, slowing the process of its metabolites from the organism. It might be recognized during the prolonged usage of the preparation.

Key words: amixin, inhibitor, monoxygenase system of the organism, biotransformation.

ВПЛИВ ЕЛЕКТРОПОДРАЗНЕННЯ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЯРНОЇ КОРИ НА СПАЙК-ХВИЛЬОВУ АКТИВНІСТЬ, ІНДУКОВАНУ В РАННІЙ СТАДІЇ КОРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ У ЩУРІВ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Однією з моделей патологічно підвищеної збудливості нейрональних популяцій є хронічна епілептизація мозку методом кіндлінгу [1]. Незважаючи на достатню вивченість цієї моделі, залишаються нез'ясованими питання динаміки проявів судомного синдрому на ранніх стадіях формування кіндлінгу, що відповідають абсансній формі епілепсії [1]. Залишаються недослідженими впливи електричних подразнень (ЕП) палеоцеребелярної кори на абсансні прояви при кіндлінгу.

Мета цього дослідження — вивчення електрографічних і поведінкових проявів раннього періоду кіндлінгу, спричиненого застосуванням коразолу у щурів, а також дослідження ефектів різних режимів ЕП палеоцеребелярної кори на електрокортикограму (ЕкоГ) і поведінкові прояви абсансної епілепсії.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар вагою 230–270 г, яким під нембуталовим наркозом (40,0 мг/кг, в/очер) імплантували електроди у фронтальні і потиличні відділи кори головного мозку білатерально (АР=1,2; L=3,0; Н=1,0; АР=7,8; L=3,0; Н=1,0) [4]. Індиферентний електрод фіксували в носових кіст-

ках. Для стимуляції структур мозочка під зоровим контролем імплантували ніхромові біполярні електроди (діаметр — 0,12 мм, міжелектродна відстань — 1,0 мм) у ділянку каудальних відділів палеокортекса (*nodulus, uvula*). Через 7 діб з моменту оперативного втручання у тварин починали відтворювати кіндлінг за методикою [1] за допомогою повторних щоденних введень коразолу підпороговою (30,0 мг/кг, в/очер) дозою.

При аналізі даних та у подальших спостереженнях застосовували дослідження динаміки спайк-хвильових (СХ) комплексів у тих тварин, у яких спостерігався повільний розвиток проявів кіндлінгу. Зокрема, для дослідження брали щурів, у яких клонічні судоми не розвивалися після 20 введення коразолу (11 з 37 щурів).

Реєстрацію електричної активності структур мозку здійснювали монополярно, за допомогою комп'ютерної системи (швидкість опитування каналів — 256 імп/с). Електричне подразнення структур мозочка здійснювали прямокутними імпульсами за допомогою електростимулятора ЕСУ-1 (СРСР). Для низькочастотних впливів застосовували частоту 10 Гц, для високочастотних — 100 Гц, використовуючи електричні імпульси від 0,25 до 0,5 мс. Інтенсивність ЕП підбирали, починаючи з 20–40

µА, повторювали кожні 2,5–3,0 хв з інкрементом в 20 µА доти, доки не виникала поведінкова реакція у тварин, після чого її зменшували на 20 %.

Таким чином, для ЕП палеоцеребелярної кори застосовували струм інтенсивністю 100–180 µА, що не впливало на порушення рухової активності.

Для статистичної оцінки результатів досліджень застосовували метод ANOVA та тести Newman — Keuls і Kruskal — Wallis.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження особливостей динаміки СХ-комплексів, спричинених застосуванням коразолу, засвідчило, що перші 1–3 введення епілептогену підпороговою дозою (30,0 мг/кг, в/очер) супроводжувалися формуванням спайк-хвильових розрядів (СХР) з тривалістю окремих комплексів у середньому $2,7 \pm 0,2$ с. Дослідження динаміки тривалості СХ-комплексів, індукованих у корі головного мозку кіндлінгових щурів на ранній стадії його формування за допомогою підпорогової дози коразолу (30,0 мг/кг, в/очер), показало, що після 8-го введення епілептогену досліджуваний показник був більше того, що реєструвався після 2-го його введення на 41,0 % (до $3,44 \pm$

0,32 с) ($P < 0,05$). Зазначені відмінності зберігалися до кінця спостереження (рис. 1, а). Крім того, після 14-го застосування епілептогену тривалість СХ-комплексів становила $5,15 \pm 0,57$ с, що вірогідно (на 49,7 %) перевищувало аналогічний показник, після 8-го введення епілептогену ($P < 0,02$) (див. рис. 1, а).

Частота генерування комплексів СХР після 2-го введення коразолу становила $1,58 \pm 0,72$ хв, після 6-го введення зростала на 62,0 % ($P < 0,05$), а після 8-го — в 2,34 рази ($P = 0,001$). Протягом подальших введень досліджуваний показник залишався на відносно постійному рівні і після 14-го застосування коразолу становив $3,83 \pm 0,63$ за 1 хв (див. рис. 1, а).

Середня тривалість реєстрації коразол-провокованих СХ-комплексів після їх 8-го введення перевищувала ту, що реєструвалася після 4-го застосування епілептогену на 49,4 % ($P < 0,05$) (рис. 1, б). Після 12-го застосування коразолу тривалість існування СХ-комплексів становила $151,7 \pm 11,6$ хв, що було більше порівняно з аналогічним показником після 8-го застосування коразолу на 27,1 % ($P < 0,05$) (рис. 1, б).

Завданням подальшої серії досліджень було проведення порівняльного аналізу тривалості існування СХР в умовах різних режимів ЕП палеоцеребелярної кори (рис. 2). Так, під впливом високочастотного ЕП, починаючи з 60-ї хвилини від початку подразнення реєструвалося зниження тривалості СХ-комплексів порівняно з групою тварин з ЕП частотою 10 Гц на 28,2 % ($P < 0,05$) (рис. 2, а). Зазначені відмінності між групами зберігалися до кінця спостереження. Слід також зазначити, що досліджуваний параметр у групі щурів з низькочастотним ЕП на 90-й хвилині спостереження був менший по-

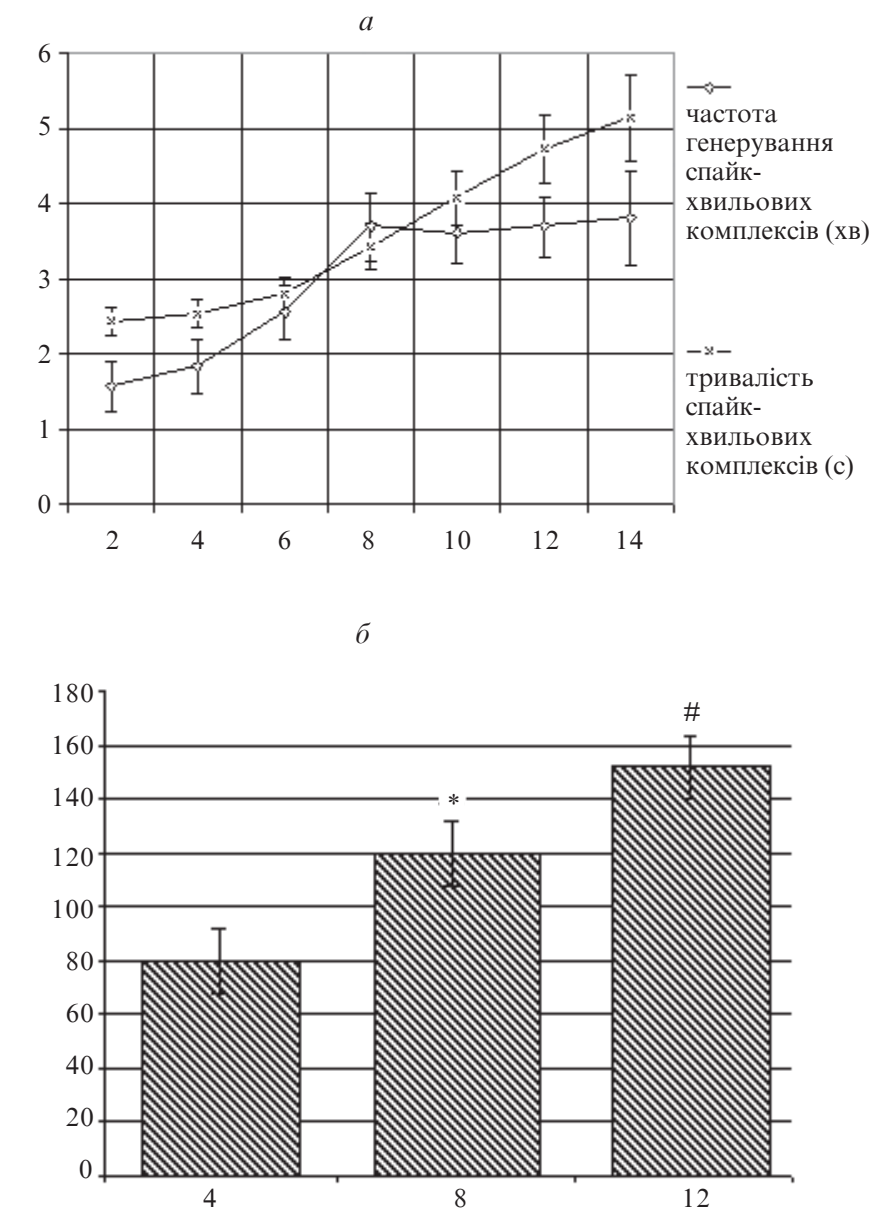


Рис. 1. Зміни показників спайк-хвильової активності при повторних введеннях коразолу:

а — динаміка тривалості й частоти спайк-хвильових комплексів. За віссю абсцис — кількість введеннь коразолу (30,0 мг/кг, в/очер), за віссю ординат — тривалість спайк-хвильових комплексів (с) і частота їх генерування (кількість комплексів за 1 хв), через 30 хв із моменту введення епілептогену;

б — тривалість реєстрації спайк-хвильової активності. За віссю абсцис — те саме, що на фрагменті а, за віссю ординат — хвилини

Примітка. * — $P < 0,05$ порівняно з тривалістю реєстрації епілептиформної активності після 4 і # — $P < 0,05$ порівняно з показником після 8 введень епілептогену.

рівняно з групою контролю на 29,1 % ($P = 0,028$) (див. рис. 2, а).

Частота генерування СХ-комплексів під впливом високочастотного ЕП зменшувалася порівняно з такою у групі з низькочастотним ЕП на 60-й хвилині спостереження на 40,1 %

($P < 0,05$) і вірогідні відмінності між групами зберігалися до кінця спостереження (рис. 2, б). При цьому були відсутні розходження між групою з низькочастотним ЕП палеоцеребелярної кори та контролем ($P > 0,05$).

Дослідження тривалості реєстрації СХ-комплексів в

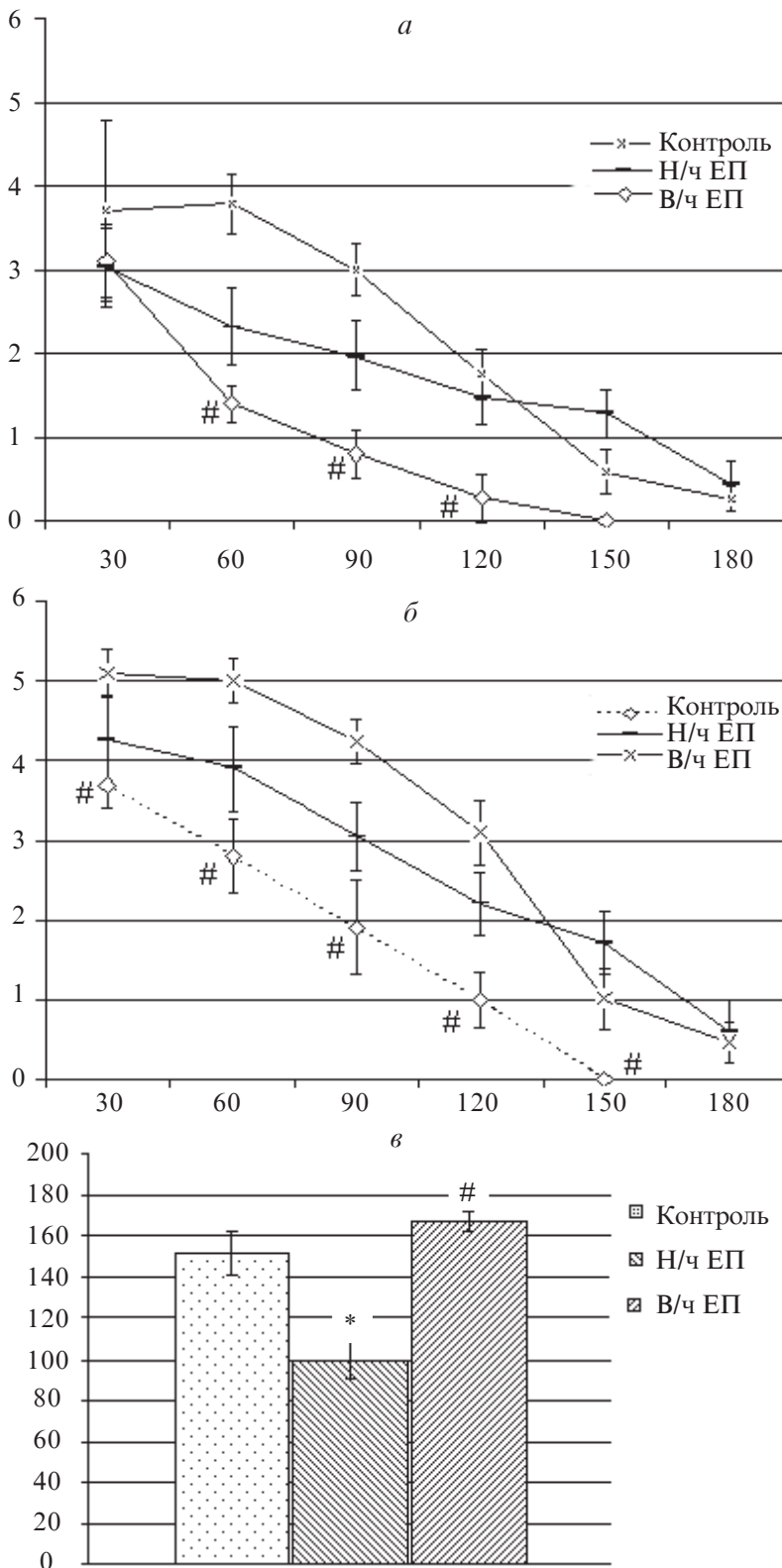


Рис. 2. Вплив ЕП палеocereбелярної кори на СХ-активність, індуковану коразолом у ранній фазі кіндлінгу:

a — динаміка тривалості СХ-комплексів: за віссю абсцис — час із моменту застосування коразолу (30,0 мг/кг, в/очер) (хв), за віссю ординат — те саме, що на фрагменті *a* (рис. 1);

б — динаміка частоти СХ, позначення ті самі, що на фрагменті *a*;

в — тривалість існування СХ-розрядів у різних умовах ЕП палеocereбелярної кори. Позначення: за віссю ординат — хвилини.

* — $P < 0,05$ порівняно з групою контролю та # — $P < 0,05$ порівняно із групою тварин з високочастотним ЕП кори палеocereбелума.

Примітка. # — $P < 0,05$ порівняно з показниками в групі щурів з низькочастотним ЕП.

умовах ЕП палеocereбелярної кори різних режимів показало, що даний показник був знижений у групі з високочастотним ЕП на 34,2 % порівняно з контролем ($P < 0,05$) (рис. 2, *в*). Тимчасом під впливом низькочастотного ЕП (10 Гц) тривалість реєстрації СХ-комплексів перевищувала таку в контролі на 9,9 % ($P > 0,05$) і на 66,9 % таку в групі щурів з високочастотним ЕП кори палеocereбелума ($P < 0,05$) (рис. 2, *в*).

Таким чином, одержані результати засвідчили, що повторні введення коразолу підпороговою дозою викликають поведінкові й електрографічні зміни, які відповідають проявам абсансної форми епілепсії. При цьому у тварин в ЕкоГ наявне формування типових СХ-комплексів, протягом яких у щурів розвиваються завмирання, тремор, а також інші маловиражені зміни (прискорене дихання, посмикування очних яблук), які досить характерні для проявів малої епілепсії [2].

Причому у пацюків, «стійких» до класичного кіндлінгу, реєструється прогресивне зростання тривалості СХ-комплексів, збільшення періоду реєстрації епілептиформної активності, що може свідчити про своєрідний кіндлінг власне проабсансних механізмів [5]. З огляду на патогенетичну протилежність ГАМК-ергічного контролю при абсансній і генералізованій судомній формах епілептичного синдрому [3] можна припускати, що подібний кіндлінг перешкоджає виникненню судомного компонента.

Проведені дослідження показали, що періодичні ЕП палеocereбелярної кори забезпечують розвиток протисудомного ефекту, особливо при високочастотному ЕП. Під впливом ЕП у цих умовах реєструвалося зменшення загальної тривалості періоду реєстрації СХ-комплексів, а також їхньої

тривалості й частоти. Тимчасом при низькочастотному режимі ЕП ефекти пригнічення СХР були виражені значно менше.

Зазначені відмінності можуть бути пов'язані з особливостями ефектів ЕП різної частоти. Так, зокрема, може йти про можливе активування таламо-кортикального синхронізуючого механізму при низькочастотних подразненнях структур мозочка [1]. Відомо, що дані механізми відіграють важливу роль у провокації СХР [2; 3]. Поза сумнівом, що ЕП палеоцеребелярної кори мають активацію ретикулярних ядер стовбура мозку, які забезпечують гальмівний протиепілептичний вплив на структури кори головного мозку [1]. Очевидно, подібна активація частково відбувається і при низькочастотному ЕП палеоцеребелума, чим можна пояснити тимчасове зменшення тривалості СХ-комплексів, виявлене у нашому дослідженні.

Отримані результати є перспективними щодо розробки методів лікування абсансного епілептичного синдрому.

Висновки

1. Рання стадія коразол-індукованого кіндлінгу являє собою модель абсансної форми епілепсії, причому у тварин спостерігається наростання вираженості електрографічних і поведінкових проявів абсансної епілепсії.

2. Електричне подразнення високої частоти (100 Гц) палеоцеребелярної кори спричинює пригнічення спайк-хвильових комплексів, що проявляється в редукції тривалості СХ-комплексів, зниженні частоти їх генерування, а також скорочує період їх реєстрації, що свідчить про «антиабсансну» ефективність подібної стимуляції.

3. Електричне подразнення низької частоти (10 Гц) палеоцеребелярної кори спричинює

короткочасне зниження тривалості СХ-комплексів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса: Астропринт, 1999. — 270 с.

2. Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/rij strain of rats / A. M. L. Coenen, W. H. I. M. Drinkenburg, M. Inoue, E. L. J. M. van Luijtelaaar // *Epilepsy Res.* — 1992. — Vol. 12. — P. 75-86.

3. Kostopoulos G. K. Spike-and-wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: the continuing development of a hypothesis // *Clin. Neurophys.* — 2000. — Vol. 111. — P. 27-38.

4. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. — Sydney: Academic Press Inc., 1998.

5. Wong M., Wozniak D. F., Yamada K. A. An animal model of generalized nonconvulsive status epilepticus: immediate characteristics and long-term effects // *Exp. Neurol.* — 2003. — Vol. 183 (1). — P. 87-99.

УДК 612.826+612.8.-009

Л. С. Годлевський, К. І. Степаненко

ВПЛИВ ЕЛЕКТРОПОДРАЗНЕННЯ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЯРНОЇ КОРИ НА СПАЙК-ХВИЛЬОВУ АКТИВНІСТЬ, ІНДУКОВАНУ В РАННІЙ СТАДІЇ КОРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ У ЩУРІВ

У хронічних експериментах на щурах лінії Вістар показано, що повторне введення коразолу субконвульсивною дозою (30,0 мг/кг, в/очер) супроводжується формуванням спайк-хвильових (СХ) комплексів, тривалість яких, а також загальний період їх реєстрації зростали в процесі введення епілептогену. Високочастотне (100 Гц) ЕП палеоцеребелярної кори спричинювало зниження тривалості СХ-комплексів, загального часу їх існування, тимчасом як низькочастотне ЕП (10 Гц) викликало короткочасний ефект зниження тривалості комплексів СХ-розрядів.

Ключові слова: абсансна епілепсія, палеоцеребелярна кора, електричне подразнення, кіндлінг.

UDC 612.826+612.8.-009

L. S. Godlevsky, K. I. Stepanenko

THE INFLUENCE OF ELECTRICAL STIMULATION OF PALEOCEREBELLAR CORTEX UPON SPIKE-WAVE ACTIVITY INDUCED AT THE EARLY STAGE OF CORAZOL-INDUCED KINDLING IN RATS

In chronic experiments on Wistar rats it was shown that repeated administrations of corazol in subthreshold dosages (30.0 mg/kg, i. p.) was followed by the appearance of spike-wave (SW) bursts of discharges. Duration of such bursts as well as common period of their registration were prolonged in the course of epileptogen administrations. High-frequency (100) Hz electrical stimulation (ES) of paleocerebellar cortex induced the reduction of the duration of SW-bursts along with the reduction of life-span of bursts. Low-frequency (10 Hz) ES was resulted in timely developed effect of decreasing of the duration of SW bursts.

Key words: absence epilepsy, paleocerebellar cortex, electrical stimulation, kindling.

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ М'ЯКИХ ТКАНИН НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА СПАСТИЧНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ ПАРАЛІЧ

Одеський державний медичний університет

Спастичний церебральний параліч (СЦП) є найпоширенішою формою дитячого церебрального паралічу (ДЦП) та однією з основних причин інвалідизації в дитячому віці. Згідно із сучасними даними, поширеність СЦП в Україні становить від 2 до 4 випадків на 1000 новонароджених [3; 7]. Поряд із представниками інших медичних спеціальностей ортопеди посідають значне місце в комплексній та багатоетапній медичній реабілітації хворих цієї категорії. Запропоновано значну кількість найрізноманітніших оперативних втручань, спрямованих на корекцію деформації кінцівок і поліпшення рухових можливостей хворого. Переважна більшість цих методик зводиться до операцій на сухожилково-м'язовому апараті нижніх кінцівок. Проте досі у літературі практично відсутні дані щодо патоморфологічних змін у структурі м'яких тканин нижніх кінцівок при СЦП, які неминуче обумовлені патологічним руховим розвитком хворого. Єдина згадка про цю проблему є у фундаментальному посібнику з ортопедії за редакцією Ф. Р. Богданова, виданому 1968 р. [1]. Автори відмічають деякі структурні зміни у м'язовій тканині: фрагментацію м'язових волокон, зникнення поперечної посмугованості, атрофічне розтрошення ядер. Однак у книзі не наводяться дані щодо ступеня змін та їх зв'язку із віком пацієнта, характером його рухо-

вих порушень, практичне значення цих даних для планування й проведення оперативного лікування.

Метою нашого дослідження було вивчення патоморфологічних змін м'яких тканин нижніх кінцівок при СЦП із подальшим використанням отриманих даних щодо планування і проведення хірургічного лікування, а також розширення наших уявлень щодо патогенезу цього захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження послужили препарати *mm. Semitendinosus, Semimembranosus, Gracilis* (14), їх сухожилки, ахілова сухожилка (14), а також поверхнева фасція стегна (11), які отримані в процесі операції у 19 хворих на СЦП обох статей у формі спастичної диплегії у віці 7–14 років із середнім і тяжким ступенем рухового ураження.

Гістологічне дослідження м'язової тканини сухожилків і фасції проводили на парафінових, целоїдинових та кріостатних зрізах. Для кращої візуалізації зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином за ван Гізеном. Аргірофільні волокна виявляли за допомогою забарвлення за Футом. Гістохімічне дослідження кислих і нейтральних глікозаміногліканів виконували при забарвленні зрізів толуюдиновим синім, альціононим синім, постановкою PAS-реакції з відповідним контролем. Для дослідження нервово-

сухожилкових веретен застосовували метод імпрегнації за Більшовським — Гросом. Полярizzaційна мікроскопія виконувалася на мікроскопі "Labval-2-p01".

Результати дослідження та їх обговорення

Зміни м'язів притаманні СЦП. У нормі в дитячому віці відбувається диференціювання м'язової тканини і до 12–14 років її структурні елементи наближуються до таких самих у дорослої людини [6]. У спостережуваних хворих у цьому віці м'язові волокна не досягають ступеня розвитку дітей з нормальною локомоторною функцією. Зокрема, вони мають різні діаметри з переважанням тонких волокон, нерідко гомологічних із втратою ними поперечної посмугованості (рис. 1). При поляризаційній мікроскопії виявлено зміну періодичності поперечної посмугованості волокон: світлі диски розширені, що є свідченням порушення функціональної активності м'язів. Слабко розвинута базальна мембрана та сполучнотканинні прошарки (ендомізій, внутрішній перимізій). В ендомізії зберігаються жирові клітини. Колагенові волокна тонкі, слабо забарвлюються, що свідчить про недозрілість колагену. Особливо характерним є високий вміст глибокогогену в м'язах. Саркоплазма м'язових волокон наскрізь заповнена його включеннями, що змінює картину роз-

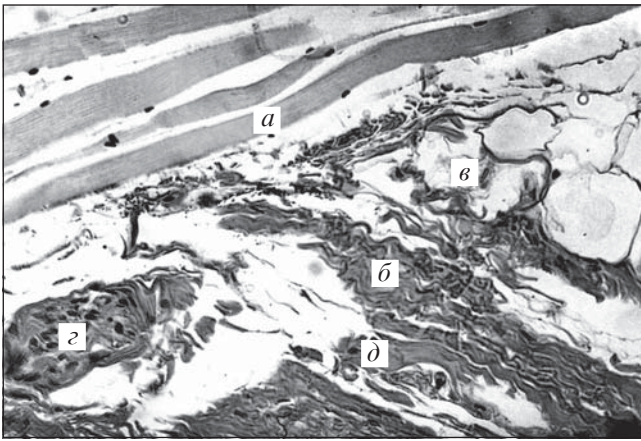


Рис. 1. Деструктивні зміни в м'язовій тканині. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення об. 10 \times , ок. 10 \times : *a* — гомогенізація роз'єднаних м'язових волокон; *b* — дезорганізація, епімізія; *v* — жирові клітини; *z* — нерве волокно; *d* — гомогенізовані пучки колагенових волокон із ознаками атипової тинкторіальності

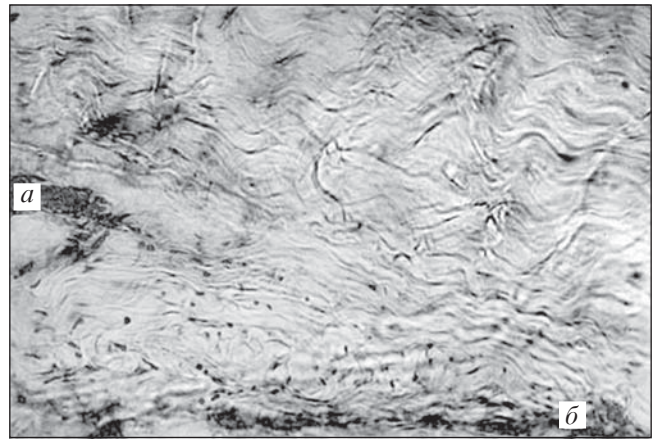


Рис. 2. Деструктивні зміни в сухожилковій тканині. Забарвлення за ван Гізоном. Збільшення об. 20 \times , ок. 7 \times : *a* — венула в стані стазу (в центрі формені елементи крові); *b* — кровоносні капіляри ендотендію на різному зрізі на фоні тинкторіальності альціановим синім (глікозаміноглікани)

ташування міофібрил і втрату посмугованості.

У сухожилку та фасції наявні зміни. У сухожилку вони відмічені в усіх структурах. Пучки колагенових волокон 1-го порядку мали менший діаметр і невеликий вміст волокон з послабленою тинкторіальністю (рис. 2). Сухожилкові клітини типу диференційованих фібробластів часто мали пікнотичні ядра та невеликий обідок цитоплазми. Прошарки ендотендію добре виражені, з розвинутими колагеновими волокнами та аморфною речовиною, що виявляє, головним чином, гіалуронову кислоту та в невеликій кількості сульфатовані глікозаміноглікани типу хондроїтинсульфату. Судинна система типу артеріол розвинута мало. Перитендоній значно стовщений з переважанням волокнистої колагенової стромы та слабовираженої міжклітинної аморфної речовини, яка містить нессульфатовані глікозаміноглікани типу гіалуронової кислоти, хондроїтину. Серед клітинного складу переважали фіброласти, багато адипоцитів.

При імпрегнації зрізів сріблом у частини нерво-сухо-

жилкових веретен мієлінові волокна дегенеративно змінені. Осьові циліндри фрагментовані, в претерміналях волокон добре виражена варикозність з періодичними ділянками імпрегнації. Особливо значні відхилення структур у зонах переходу м'язів в сухожилки — ділянка росту сухожилків. При цьому про регресивні процеси сухожилків свідчать значною мірою атинкторіальність колагенових волокон, процеси у сухожилкових пучках 1-го порядку, що містять меншу концентрацію білкових речовин. У таких стоншених пучках фібрили розташовані менш щільно. Сухожилкові клітини також зміцнюються, стають більш ущільненими. Дуже демонстративні зміни в ендотендії та перитендонії, де слабо розвинена судинна система. Склад глікозаміногліканів свідчить про відсутність диференціювання міжклітинної речовини. Про регресивність процесів у сухожилку свідчать дезінтеграції нервових компонентів різного ступеня вираженості.

Фасції як різновид суцільної волокнистої сполучної тканини типу фіброзних мембран міс-

тять переважно суцільні пучки колагенових волокон, малоаморфної міжклітинної речовини та фібропластичних клітин. Колагенові пучки значної товщини взаємно перетинаються, створюючи сіткову структуру в кожному шарі, і в цілому формують багатошарову пластинчасту архітектоніку. На відміну від сухожилків, тут колагенові пучки мають значну тинкторіальність, тобто інтенсивно забарвлюються фуксином за ван Гізоном. Це свідчить про вміст у них колагенових білків. У аморфній міжклітинній речовині, яка виявляє інтенсивну метахромазію при забарвленні толуїдиновим синім, містяться глікозаміноглікани типу хондроїтинсульфату і мало — кератансульфату. Фібробластичні клітини, хоча й у невеликій кількості, різні за якістю, з переважанням фіброцитів. Навколо капілярів у великій кількості містяться фіброласти, лейкоцити. Морфологічна характеристика свідчить про те, що фіброзна тканина фасції ущільнюється з прогресивним збільшенням фібрилярних компонентів, які відтворюють суцільний футляр. Вельми показовий полімор-

фізм компонентів барорецептора — тільце Фатер — Пачіні при його набряку — ущільнення і дефібриляція в ньому пластинок. У хворих з тяжким ступенем рухового ураження відмічалися більш виражені зміни в м'язах, що досліджувалися в сполучнотканинних утвореннях.

Проведені дослідження показали, що в процесі формування й фіксації контрактур суглобів у хворих на СЦП, крім центральних впливів, велике значення належить регресивним процесам у м'язах та сполучнотканинних утвореннях кінцівок. У розвитку контрактур і атрофії м'язів значну роль відіграють ураження волокнистої сполучної тканини. Велике значення має при цьому аферентна ланка як м'язової, так і сполучної тканини з судинною системою. Відсутність нормальної рухової та опірної функції призводить до недорозвинення м'язової тканини й деструкції сухожилків. У колагенових фібрилах і волокнах ахілова сухожилка порушує синтез сульфатованих глікозаміногліканів, характерних для дозрілої тканини. Це, в свою чергу, затримує диференціювання колагенових структур сухожилка. Підсилюють цей процес ішемія судинної системи та дегенеративні зміни в нервово-сухожилкових веретенах та барорецепторах аферентної периферичної ланки нервової системи. Порушення судинно-нервового компонента призводять до ущільнення й фіброзу сполучної тканини кінцівок, змін її трофіки, що сприяє розвитку деформацій суглобів.

Висновки

Таким чином, у досліджених тканинах виявлено зміни подвійного характеру. Як у м'язовій, так і в щільній сполучній тканині виявлені ознаки вираженої недозрілості всіх елементів, яка зростає з віком. На фоні підвищення еластич-

ності м'язів зростання гравітаційного навантаження на нижні кінцівки призводило до недорозвинення тканин та їх регресії (порушення структури, клітинного складу тканини, її кровопостачання). Знижувалася скорочувальна здатність м'язів, диференціювання сполучної тканини. Досить істотні зміни відбувалися у фасціальних барорецепторах. Їх підвищена активність може служити додатковим фактором підтримки спазму м'язів.

Слід відмітити і зміни, які спостерігаються під час оперативних втручань. Так, відмічається дистопічне розташування сухожилків, їх стоншення, схильність до розволокнення під час оперативних маніпуляцій, щільність фасціальної тканини. У разі виконання повторних втручань, що часто бувають у таких хворих, спостерігаються великі гіпертрофічні рубцеві тканини, які часто обумовлюють рецидив деформації.

Усі виявлені патоморфологічні особливості м'яких тканин нижніх кінцівок при СЦП примушують ставити особливі вимоги відносно проведення ортопедохірургічного лікування хворих. Слід надавати перевагу малотравматичним дозованим втручанням, уникати об'ємних сухожилково-м'язових транспозицій, тено- та міотомій [2; 4; 5; 9], максимально скорочувати термін післяопераційної іммобілізації [8; 9]. Враховуючи підвищену схильність сполучнотканинних утворень до деструктивних та рубцевих процесів, обов'язковим є обережний підхід при маніпуляціях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богданов Ф. Р., Меженіна Е. П. Церебральные спастические параличи и их лечение в детском возрасте. Руководство по ортопедии и травматологии. — М.: Медицина, 1968. — С. 77-106.
2. Венгер В. Ф., Пчеляков А. В. Принципы хирургической коррекции деформаций нижних конечностей при спастическому церебральному паралічі // Одес. мед. журнал. — 1999. — № 6. — С. 37-39.

3. *Детские церебральные параличи. Основы клинической реабилитации и диагностики* / В. И. Козьякин, М. А. Бабадаглы, С. К. Ткаченко, О. А. Качмар. — Львів: Медицина світу, 1999. — 295 с.

4. *Проблемы медицинской реабилитации детей и подростков на современном этапе* / Н. Г. Гойда, Р. А. Моисеенко, Н. П. Дриневский, В. А. Поберская. // Матер. науч.-практ. конф. с международным участием. — 2002. — Вып. 7. — С. 3-5.

5. Журавлёв А. М. Система хирургической коррекции позы и ходьбы при детском церебральном параличе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999. — 56 с.

6. Мжаваладзе Т. В. Структурно-гистологические основы дифференциации скелетных мышц. — Тбилиси: Сабчота сакартвело, 1971. — 315 с.

7. Михайленко В. Е. Динамическая проприоцептивная коррекция в сочетании с интерференционной терапией в комплексном лечении спастических форм церебральных параличей // Мед. реабил., курорт., физиотерапия. — 2003. — № 4. — С. 24-26.

8. De Luca P. A. The musculoskeletal management of children with spastic cerebral palsy // Pediatric Clinics of North America. — 1996. — N 43. — P. 1135-1150.

9. Preoperative and postoperative assessment of surgical intervention for equinus gait in children with cerebral palsy / B. Etnyre, C. S. Chambers, N. H. Scarborough, T. E. Cain // J. Pediatr. Orthop. — 1993. — N 13 (1). — P. 24-31.

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ М'ЯКИХ ТКАНИН НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА СПАСТИЧНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ ПАРАЛІЧ

Були проведені дослідження патоморфологічних змін у м'язовій, сухожилковій і фасціальній тканинах нижніх кінцівок при спастичному церебральному паралічі. Виявлені зміни носили подвійний характер: як у м'язовій, так і в щільній сполучній тканині виявлено ознаки вираженої незрілості всіх елементів, що збільшуються з віком, а також недорозвинення і їх регресія — порушення структури, клітинного складу тканин, їх кровопостачання. Відзначалася підвищена активність фасціальних барорецепторів. У зв'язку з вищевикладеним стають актуальними спеціальні вимоги до ортопедохірургічного лікування цих хворих — потрібно віддавати перевагу малотравматичним дозованим втручанням.

Ключові слова: спастичний церебральний параліч, патоморфологічні зміни.

CHANGES IN SOFT TISSUES' STRUCTURE IN LOWER EXTREMITIES OF THE PATIENTS WITH SPASTIC CEREBRAL PALSY

The investigations of pathomorphologic changes in muscular, tendinous and fascial tissues of lower extremities in spastic cerebral palsy have been carried out. Revealed changes were the following: expressed unripeness of all the elements of both muscular and dense fibrous tissues, growing with the age of the patients, and underdevelopment and regression of all the tissues — structure violation, cellular compound, blood perfusion. Described data demand from surgeons to reform less traumatic, strictly measured, sparing operations.

Key words: spastic cerebral palsy, pathomorphologic changes.

УДК 671-001.4-022.7:611.018

Є. В. Кобольєв

ВПЛИВ ІМПУЛЬСНОГО МАГНІТНОГО ПОЛЯ НА АГРЕСИВНУ ПОВЕДІНКУ КІНДЛІНГОВИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ ДОФАМІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ МОЗКУ*Одеський державний медичний університет*

Виявлено, що агресивна поведінка тварин посилюється за умов формування кіндлінг-моделі епілептичного синдрому [4; 6]. Цей ефект проявлявся зниженням порогу формування бійок між парами тварин і зменшувався під впливом внутрішньонігрального застосування діазепаму [4]. Посилення агресивної поведінки щурів може бути пов'язане з підвищенням функціонального стану дофамінергічної системи мозку [4–6; 11; 12]. Однак при кіндлінгу дофамінергічна система має знижену функціональну активність [6], у зв'язку з чим необхідно дослідити її роль у формуванні агресивно-захисних форм поведінки [5].

Зважаючи на те, що дія імпульсного магнітного поля спричинює гальмівний вплив щодо епілептиформних про-

явів у кіндлінгових тварин [1], суттєвий інтерес викликало дослідження особливостей агресивної поведінки при впливі імпульсів магнітного поля за умов сформованого кіндлінгу, що й лягло в основу нашої роботи. Слід підкреслити, що це питання останнім часом не досліджувалося. Додатковим завданням було вивчення ролі дофамінергічної системи мозку в реалізації ефектів магнітного поля на агресивну поведінку щурів.

Матеріали та методи дослідження

Кіндлінг у щурів формували згідно з методикою [4] шляхом щоденних повторних введення коразолу підпороговою дозою (25,0 мг/кг, в/очер). Досліджували тих щурів, які протягом останніх трьох введення

епілептогену мали генералізовані судомні реакції. Щурам групи контролю виконували внутрішньоочеревинне введення аналогічного за своїм об'ємом фізіологічного розчину NaCl.

Агресивність тварин досліджували у щурів, які знаходилися в циліндричній коробці (25 × 45 × 30 см) зі струмопровідною підлогою [4]. Тварин розміщували в такій коробці парами і через 10–15 с починали діяти на них електричним струмом, початкова інтенсивність якого становила 0,2 мА. Силу струму повільно збільшували до появи чітких ознак агресивної поведінки тварин (бійки). Відбирали ті пари тварин, у яких бійки виникали при струмі, що не перевищував 0,3 мА. Повторне тестування проводили не раніше, ніж

через 2 год з моменту першого удару струмом. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин NaCl і виконували хибний вплив джерелом магнітних імпульсів.

Введення L-DOPA (50,0 та 100,0 мг/кг) та галоперидолу (0,5 мг/кг) виконували внутрішньоочеревинно за 30,0 хв до подразнення імпульсами магнітного поля за допомогою апарата «Авімп», який генерував імпульси величиною індукції на висоті імпульсу 1,5 Тл. Всього виконували вплив 10 та 20 імпульсами з відстані 2,0–3,5 см на потиличну зону тварин, які були тимчасово зафіксовані у пластмасових футлярах. Тваринам групи контролю проводили аналогічну іммобілізацію без впливу магнітними імпульсами. В експериментальних спостереженнях використовували тварин через 1 год з моменту припинення стимуляції.

Результати досліджень обробляли статистично з використанням методу ANOVA та тесту Newmann — Kruls, які є прийнятними для проведення медико-біологічних досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення

Формування кіндлінгу супроводжувалося зниженням порогу агресивних реакцій тварин на 40,2 % порівняно з показниками в інтактних тварин ($1,8 \pm 0,2$ і $1,1 \pm 0,3$ мА відповідно) (рис. 1). На фоні застосування L-DOPA (100,0 мг/кг) цей показник в інтактних щурів невірогідно підвищувався (на 12,0 %) порівняно з тваринами контрольної групи ($P > 0,05$). Введення L-DOPA (100,0 мг/кг) у кіндлінгових щурів супроводжувалося підвищенням порогу бійок щурів, який за цих умов перевищував показник у групі кіндлінгових щурів у 1,91 разу ($P < 0,05$) (див. рис. 1). Застосування L-DOPA меншою дозою (50,0 мг/кг) супроводжувалося незначним збільшенням досліджуваного показника в групі інтактних щурів (на 3,3 %, $P > 0,05$). При цьому в кіндлінгових щурів поріг агресивних реакцій залишався на 29,4 % меншим, ніж у групі інтактних тварин ($P < 0,05$).

Вплив магнітного поля кількістю імпульсів у серії 10 як в

інтактних, так і в кіндлінгових щурів супроводжувався тенденцією до збільшення досліджуваного показника відповідно до $2,1 \pm 0,3$ і $1,5 \pm 0,3$ мА ($P > 0,05$). Вплив кількістю імпульсів в серії 20 несуттєво (на 8,7 %) підвищував поріг агресивності інтактних щурів ($P > 0,05$), тимчасом як у кіндлінгових тварин цей показник становив $1,0 \pm 0,3$ мА і був вірогідно меншим, ніж в інтактних щурів ($P < 0,05$).

За умов сполучного використання L-DOPA (50,0 мг/кг) та 10 імпульсів магнітного поля, що не впливали на досліджуваний показник при самостійному застосуванні, спостерігалось незначне збільшення порогу агресивності в інтактних щурів (на 9,7 %, $P > 0,05$). Більш вираженим ефект був у кіндлінгових щурів. Досліджуваний показник при цьому не відрізнявся від того, що реєструвався в інтактних щурів за відсутності впливів ($P > 0,05$). Одночасно він був на 72,7 % більшим, ніж у кіндлінгових щурів до використання лікувальних впливів ($P < 0,05$).

Оскільки отримані результати показали, що вплив імпульсним магнітним полем спричинює ефект щодо порогу агресивної поведінки тварин шляхом модуляції функціональної активності дофамінергічної системи мозку, то в окремій серії експериментальних спостережень вивчали вплив імпульсного магнітного поля за умов використання галоперидолу, що блокує дофамінові рецептори (рис. 2).

Під впливом галоперидолу (0,5 мг/кг, в/очер) як в інтактних, так і в кіндлінгових щурів спостерігалось зменшення порогу виникнення агресивних реакцій — відповідно до $1,2 \pm 0,3$ і $0,4 \pm 0,1$ мА ($P < 0,05$). Аналогічні показники за умов впливу 20 імпульсами магнітного поля на фоні використання галоперидолу (0,5 мг/кг, в/очер) залишалися досить низькими (відповідно $1,3 \pm 0,3$ і $0,5 \pm 0,2$ мА, $P < 0,05$).

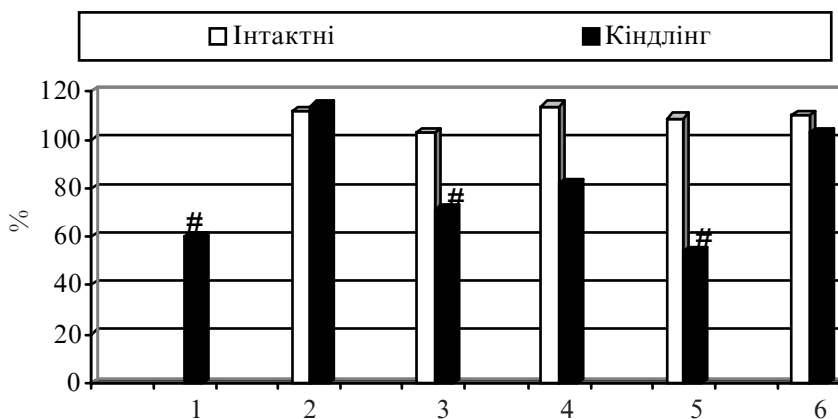


Рис. 1. Показники агресивної поведінки у інтактних та кіндлінгових щурів за умов окремого та сполученого використання L-DOPA й імпульсного магнітного поля. Позначення: за вісю абсцис: 1 — кіндлінгові щури; 2 і 3 — використання L-DOPA відповідно дозами 100,0 і 50,0 мг/кг; 4 і 5 — вплив магнітного поля кількістю імпульсів 20 і 10 відповідно; 6 — сполучене використання імпульсного магнітного поля (10 імпульсів) і L-DOPA (50,0 мг/кг, в/очер). За вісю ординат — поріг бійок між парами тварин у % до відповідного показника в групі інтактних щурів, який прийнято за 100 %

Примітка. # — $P < 0,05$ порівняно з відповідними показниками в групі контролю.

Таким чином, одержані дані свідчать про те, що блокування дофамінових рецепторів галоперидолом супроводжується зменшенням порогу агресивності тварин. За умов застосування галоперидолу імпульсне магнітне поле не впливає на поріг бійок тварин на електродній підлозі.

Наведені в роботі результати показали, що у кіндлінгових щурів спостерігається підвищення агресивності, яка відтворювалась у тесті бійок тварин на електродній підлозі. При цьому використання L-DOPA супроводжується дозозалежним антиагресивним ефектом. Зважаючи на відомий факт забезпечення агресивної поведінки тварин активністю дофамінергічної системи [11; 12], подібне протиріччя можна пояснити тим, що за умов відтворення кіндлінгу виникає тривале зменшення активності мезолімбічної та мезостріарної дофамінергічних систем мозку [6]. Завдяки такому стану відбувається розвиток гіперчутливості дофамінергічних рецепторів. Їх подальше подразнення навіть незначною кількістю ендogenous дофаміну забезпечує виражені агресивні реакції.

Слід зауважити, що в наших дослідженнях L-DOPA спричинював несуттєво виражену тенденцію до зростання порогів бійок в інтактних щурів, що ставить під сумнів механізм первинної гіперчутливості рецепторів, як провідний щодо формування досліджуваних ефектів. Отож можна припустити, що антиагресивна ефективність L-DOPA у кіндлінгових тварин, можливо, пов'язана з переважаючою активацією дофамінергічних рецепторів першого типу, які розташовані пресинаптично і які обмежують викид дофаміну в синаптичну щілину [10].

Слід підкреслити складний характер взаємовідношення між дофамінергічною, опіатергічною системами і системою

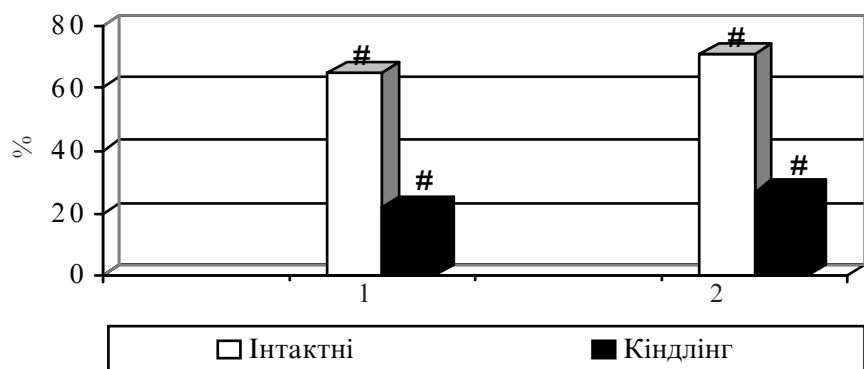


Рис. 2. Показники агресивної поведінки інтактних і кіндлінгових тварин за умов окремого використання галоперидолу та імпульсного магнітного поля

Позначення: за віссю абсцис: 1 — введення галоперидолу (0,5 мг/кг, в/очер); 2 — застосування магнітного поля (20 імпульсів).

За віссю ординат — те саме, що на рис. 1.

Примітка. # — $P < 0,05$ порівняно до відповідних показників в групі контролю.

збуджуючих амінокислот, що наявне за умов виникнення кіндлінгу [5]. Первинною при кіндлінгу може бути активація ендogenous опіатної системи [5], що супроводжується пригніченням дофамінергічної системи та розгальмовуванням глутаматергічних терміналей [2; 7; 8]. Внаслідок активації NMDA-рецепторів збільшується агресивність поведінки тварин. Підвищена агресивність, яка індукована використанням апоморфіну, може бути блокована шляхом застосування МК-801, що пригнічує активність глутаматергічної системи мозку [9]. Зважаючи на подібні взаємовідношення, можна припустити, що додаткова активація дофамінергічної системи введенням L-DOPA може супроводжуватися реципрокним зниженням активності опіатергічної системи, тону системи збуджуючих амінокислот та пов'язаною з цим редукцією агресивної поведінки тварин.

Раніше нами було виявлено, що під впливом імпульсного магнітного поля виникає активація опіатергічної системи мозку [3]. Разом з тим відомо, що активація зв'язків, які йдуть від центральних ядер миг-

далика до навколотоводопровідної сірої речовини, спричинює виражене гальмування агресивної поведінки, що індукована електричним подразненням цієї речовини [12]. Причому цей ефект реалізується шляхом активації мю-опіатних рецепторів.

Висновки

Таким чином, отримані результати показали, що агресивна поведінка, яка виникає за умов хронічного епілептичного синдрому, гальмується під впливом імпульсного магнітного поля, і цей ефект реалізується завдяки активації дофамінергічних механізмів мозку.

Отримані результати мають перспективне значення для розробки методів корекції агресивної поведінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на эпилептиформную активность у крыс с электростимуляционным киндлингом / Л. С. Годлевский, Е. М. Барняк, А. М. Мацко и др. // *Нейрофизиология*. — 2001. — Т. 33, № 2. — С. 129-33.
2. Громов Л. А. *Нейропептиды*. — К.: Здоров'я, 1992. — 312 с.
3. Коболев Е. В. Налоксон-зависимые механизмы осуществления эф-

фектов транскраниальної магнітної стимуляції (ТМС) у крис. Биофизические и информационные технологии в медицине: Мат-лы конф., Одесса, ноябрь 2002. — Одесса, 2002. — С. 16.

4. Роль черной субстанции в противосудорожных и антиагрессивных эффектах диазепам при фармакологическом киндинге / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати, Р. Ф. Макулькин // *Нейрофизиология*. — 1990. — Т. 22, № 4. — С. 482-485.

5. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндинг и эпилептическая активность. — Одесса: Аст-принт, 1999. — 272 с.

6. Gee K. W., Hollinger M. A., Lillam E. K. The effect of seizure kindled

by subconvulsant doses of pentylenetetrazol on dopamine receptor binding and dopamine-sensitive adenylate cyclase in the rat // *Exp. Neurol.* — 2001. — Vol. 74, N 1. — P. 265-275.

7. Kalivas P. W. Modulation of dopamine neurons by neuropeptides // *Neuroendocrinol. Lett.* — 1997. — Vol. 9, N 3. — P. 131-137.

8. Kornhuber J., Kornhuber M. E. Presynaptic dopaminergic modulation of cortical input to the striatum // *Life Sci.* — 1996. — Vol. 39, N 8. — P. 669-674.

9. Role of N-methyl-D-aspartic acid and cholecystokinin receptors in apomorphine-induced aggressive behaviour in rats / A. Lang, J. Harro, A. Soosaar et al. // *Naunyn Schmiede-*

bergs Arch. Pharmacol. — 1995. — Vol. 351, N 4. — P. 363-370.

10. Loscher W., Czuczwar S. J. Studies on the involvement of dopamine D-1 and D-2 receptors in the anticonvulsant effect of dopamine agonists in various rodent models of epilepsy // *Eur. J. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 128, N 1. — P. 55-65.

11. Shaikh M. B., Siegel A. Neuroanatomical and neurochemical mechanisms underlying amygdaloid control of defensive rage behavior in rats // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 1994. — Vol. 27, N 12. — P. 2759-2779.

12. Siegel A., Schubert K. Neurotransmitters regulating feline aggressive behavior // *Rev. Neuroci.* — 1995. — Vol. 6, N 1. — P. 47-61.

УДК 671-001.4-022.7:611.018

Є. В. Кобольєв

ВПЛИВ ІМПУЛЬСНОГО МАГНІТНОГО ПОЛЯ НА АГРЕСИВНУ ПОВЕДІНКУ КІНДЛІНГОВИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ ДОФАМІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ МОЗКУ

В дослідях на щурах лінії Вістар, у яких відтворювали модель фармакологічного кіндлінгу за допомогою повторного використання коразолу підпороговою дозою (25,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно), спостерігалось зниження порогу розвитку агресивної поведінки в тестах бійок пар тварин на електродній підлозі. Під впливом L-DOPA (100 мг/кг, в/очер) спостерігалось підвищення порогу агресивної поведінки щурів, тимчасом як галоперидол (0,5 мг/кг, в/очер) спричинював підвищення агресивності. Також підвищення порогу агресивності спостерігалось під впливом імпульсного магнітного поля (20 імпульсів). Сполучний вплив 10 імпульсами магнітного поля і L-DOPA (50,0 мг/кг, в/очер), які при самостійному використанні не спричинювали ефекту, супроводжувалось зниженням вираженості агресивної поведінки кіндлінгових щурів.

Ключові слова: імпульсне магнітне поле, коразол, кіндлінг, дофамін, галоперидол, агресивна поведінка.

UDC 671-001.4-022.7:611.018

Ye. V. Kobolyev

EFFECTS OF IMPULSES OF MAGNETIC FIELD UPON AGGRESSIVE BEHAVIOR IN KINDLED RATS UNDER CONDITIONS OF DOPAMINERGIC SYSTEM FUNCTIONAL STATE MODULATION

In Wistar rats kindled via repeated intraperitoneal corazol administration (25.0 mg/kg) the reduction of the threshold of aggressive reactions precipitation was seen in test of pairs of animals fighting on electrode floor. L-DOPA (100 mg/kg, i.p.) caused the heightening of the threshold of aggressive reactions of rats while haloperidol (0.5 mg/kg, i.p.) induced increased aggressiveness of animals. 20 magnetic field applied to animal brain impulses were followed by heightening of the threshold of aggressive behavior. Combined application of 10 impulses of magnetic field and L-DOPA (50.0 mg/kg, i.p), which were not effective when applied separately, caused the decreasing of aggressive behavior of pharmacologically kindled rats.

Key words: impulse magnetic field, corazol, kindling, dopamin, haloperidol, aggressive behavior.

УДК 616-006-097

Н. М. Храновська, канд. біол. наук,

Ю. Я. Гріневич, д-р мед. наук., проф.,

С. І. Ігнатоля

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ВИКОРИСТАННЯ СИНГЕННИХ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН ДЛЯ ПОСИЛЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ

Інститут онкології АМН України

За останні два десятиріччя детальні дослідження клітинних та молекулярних механізмів імунологічних процесів разом із новітніми досліджен-

нями спектра пухлинних антигенів (ПА) дали поштовх швидкому розвитку імунології пухлин та нових напрямків у конструюванні методів специфіч-

ної імунотерапії раку [1]. Отримання базисних фактів щодо розпізнавання різних структур клітинами імунної системи через кооперацію з

антигенами головного комплексу гістосумісності (МНС) послужило основою для детального дослідження механізмів презентації антигену та ролі антигенпрезентуючих клітин (АПК) у формуванні специфічних імунних реакцій [2].

Основними АПК імунної системи ссавців є дендритні клітини (ДК). Сьогодні вважається, що тільки ці клітини здатні одночасно активувати первинну та вторинну специфічні імунні відповіді, ініціювати формування ефективного протипухлинного імунітету. Їх унікальною функцією є здатність надавати імуногенну форму антигенам, які, самі по собі, не спроможні викликати імунну відповідь *in vivo*, і, що є виключно важливим, — відмінити пухлиноспецифічну супресію цитотоксичних Т-лімфоцитів.

Експериментальними та клінічними дослідженнями доведено здатність сингенних/ аутологічних ДК виступати в якості ефективних природних ад'ювантів для протипухлинних вакцин. Загальні принципи створення таких вакцин полягають в отриманні ефекту представлення пептидних фрагментів ПА в комплексі з молекулами МНС та стимуляції пухлиноспецифічної імунної відповіді. Для цього функціонально активні ДК інкубують із пухлинними антигенами, що є специфічним для пухлини, і такі ДК, навантажені ПА, реінфузують хворому [3; 4].

У цьому напрямку розвиваються нові підходи до створення протипухлинних вакцин залежно від підтипу ДК, доз, схем застосування, методів навантаження ДК пухлинними антигенами та шляхів їх введення в організм.

Найчастіше в клініці використовують аутологічні ДК, отримані з кістковомозкових клітин-попередників або моноцитів периферичної крові, а

також іноді ДК алогенного походження від здорових донорів. Однак, механізм індукції протипухлинної відповіді алогенними ДК ще залишається недостатньо вивченим і потребує подальшого дослідження.

Досі все ще не визначені найбільш ефективні шляхи введення ДК. Для досягнення протипухлинного ефекту їх вводять внутрішньовенно, підшкірно, інтрадермалью в метастатичні лімфовузли або перитуморально. При цьому досягається регресія пухлини та метастазів або формується протективний імунітет проти повторного зараження летальними дозами пухлинних клітин [5; 6]. Разом з тим, відомо, що шляхи введення ДК суттєво впливають на їх розподіл у лімфоїдній тканині, і це необхідно враховувати у кожній конкретній клінічній ситуації [7].

Мета нашої роботи — шляхом селективного дослідження оцінити вплив ДК, навантажених або ненавантажених ПА, при різних шляхах їх введення на перебіг перещеплюваних пухлин у мишей.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися на 300 мишах лінії СВА, розведених у віварії Інституту онкології АМН України, та 150 мишей лінії С57ВІ/6, розведених у віварії Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця, віком 2–2,5 міс. Як модель експериментальних пухлин використовували саркому 37 (S37) мишей (асцитна форма), що характеризується високим злоякісним перебігом, та метастазуючу гематогенним шляхом карциному Льюїс (КЛ) (штами, що перещеплюються за загальноприйнятою методикою в лабораторії штамів ІЕПОР ім. Р. Є. Кавецького НАН України). Клітини S37 кількістю $0,5 \times 10^6$ на мишу в

0,5 мл забуференого фізіологічного розчину (ЗФР) вводили мишам лінії СВА внутрішньочеревно (в/ч). Для індукції КЛ пухлинні клітини кількістю $2,5 \times 10^5$ на мишу перещеплювали мишам лінії С57ВІ/6 в стопу задньої кінцівки об'ємом 0,05 мл. На 36-ту добу після перещеплення пухлинних клітин тваринам ампутували кінцівку з розвинутою пухлиною на рівні колінного суглоба. Операцію проводили під ефірним наркозом.

Дендритні клітини отримували із селезінки мишей ліній СВА та С57ВІ/6 з дотриманням правил асептики за методикою [8], яка передбачає виділення ДК із суспензії спленоцитів за допомогою градієнта щільності 14,5%-го метризаміду.

Лізат клітин S37 отримували шляхом 5 циклів заморожування (-20°C)/відтаювання (37°C) 1×10^7 /мл пухлинних клітин з подальшим центрифугуванням протягом 25 хв при 8000 об/хв і використовували як ПА. До частини ДК на 4 год додавали лізат клітин S37 або КЛ, що містив 0,5 мг/мл білка, кількість якого визначали за методом Бредфорда.

Відомо, що в селезінці мишей виявляють 2 субпопуляції ДК: перша — зрілі ДК, що розташовані в білій пульпі, які швидко гинуть шляхом апоптозу при контакті з Т-лімфоцитами, друга — знаходиться в маргінальній зоні і може дозрівати під дією різних стимулів [9]. З метою ініціації кінцевого дозрівання таких ДК їх культивували протягом 18 год у 100 нг/мл ліпополісахариду (ЛПС) (з *Escherichia coli* 0111:B4, "Sigma", США).

Після цього ДК вводили досліджуванім тваринам кількістю 2×10^5 клітин на мишу внутрішньовенно (в/в) (в орбітальний венозний синус), підшкірно (п/ш) або внутрішньочеревно (в/ч). Навантажені пухлинними антигенами ДК застосовували в сингенній ПА

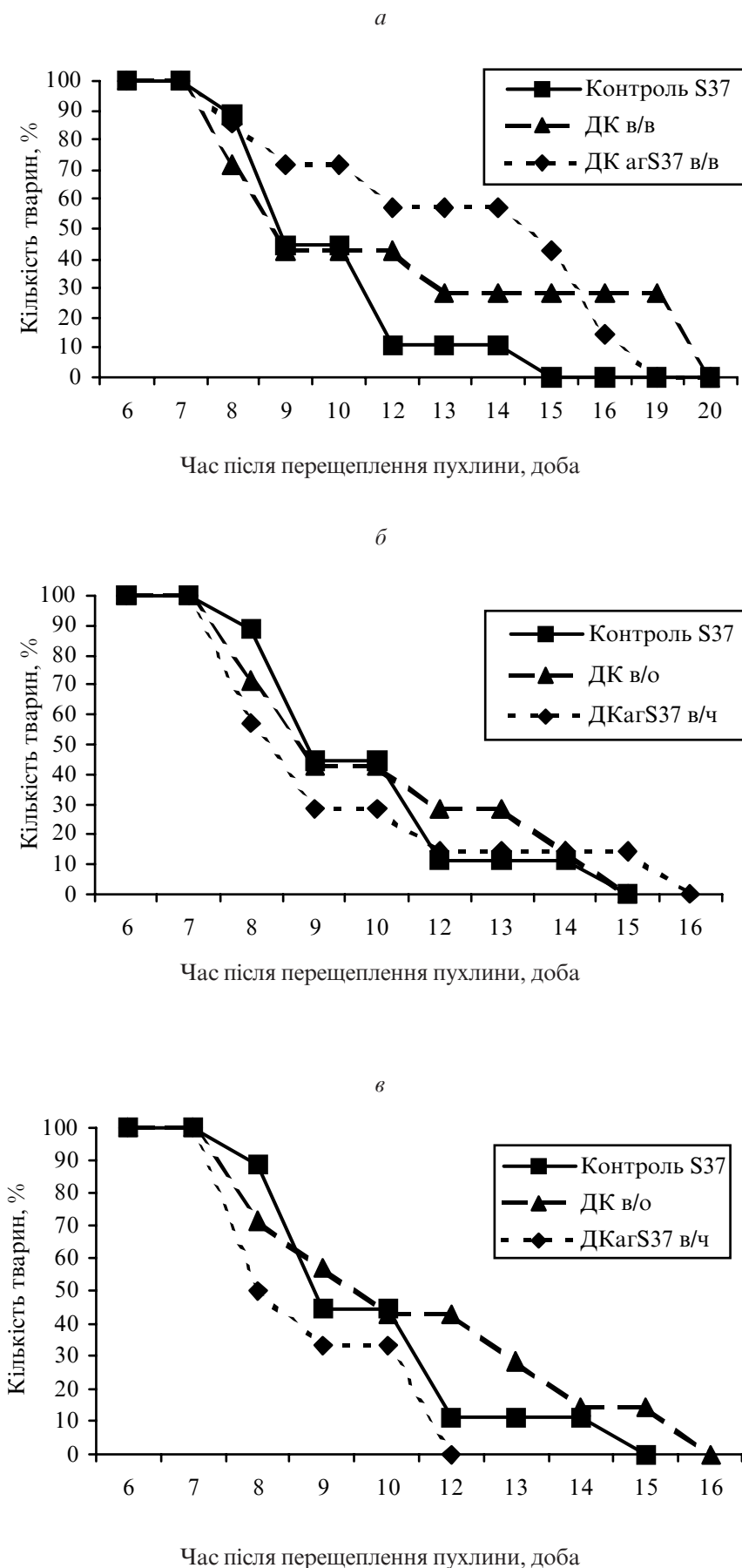


Рис. 1. Вплив сингенних ДК на тривалість життя мишей із саркомою 37

— перещеплювана пухлина системи.

Тварини були розподілені на групи таким чином:

1. Введення лише клітин S37 або КЛ. (Контроль S37 (КЛ)).

2. S37 (КЛ) + введення ДК, ненавантажених ПА, підшкірно (ДК, п/ш).

3. S37 (КЛ) + введення ДК, навантажених ПА, підшкірно (ДК агS37 (КЛ) п/ш).

4. S37 (КЛ) + введення ДК, ненавантажених ПА, внутрішньовенно, (ДК, в/в).

5. S37 (КЛ) + введення ДК, навантажених ПА, внутрішньовенно, (ДК агS37 (КЛ) в/в).

6. S37 + введення ДК, ненавантажених ПА, внутрішньочеревно, (ДК, в/ч).

7. S37 + введення ДК, навантажених ПА, внутрішньочеревно (ДК агS37 в/ч).

Протипухлинну ефективність ДК визначали у подальших експериментах: вводили сингенні ДК на 2-гу добу після перещеплення S37 (I експеримент).

Для дослідження впливу ДК на протипухлинну резистентність організму сингенні ДК вводили за 7, 14 та 21 добу до перещеплення S37 (II експеримент).

З метою вторинної профілактики метастазування сингенні ДК вводили на 3-тю добу після хірургічного видалення КЛ (III експеримент).

У рамках експериментів підраховували середню тривалість життя тварин, досліджували медіану їх виживаності (доба з моменту перещеплення пухлини, на яку виживаність тварин становить 50 %). Протиметастатичну ефективність ДК оцінювали, порівнюючи кількість та об'єм метастазів у легенях у контрольній та досліджуваних групах тварин з видаленою КЛ (дослідження проводили на 14-ту добу після операції).

Результати експериментів обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента. Вірогідними вважали значення при рівнях $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Одним із завдань нашого дослідження було оцінити протипухлинну ефективність ДК при різних шляхах їх введення у тварин з перещеплюваною пухлиною.

Як показали результати досліджень I експерименту, найбільш виражений протипухлинний ефект досягається за умови в/в введення сингенних ДК (рис. 1). Так, введення невантажених та навантажених протипухлинними антигенами ДК приводило до подовження тривалості життя мишей з S37 на 46 та 29 % відповідно, $P < 0,05$. Медіани виживаності тварин становили 13 та 16 днів порівняно з 9 днями в контролі. Слід зазначити, що ніякої протипухлинної ефективності не було зареєстровано при п/ш та в/ч введенні ДК як навантажених, так і невантажених ПА. При в/ч введенні ДК тривалість життя тварин навіть дещо скорочувалася порівняно з контролем, особливо у разі застосування ДК, навантажених ПА (на 11 %). Виходячи з цього, у подальших дослідженнях в/ч шлях введення ДК нами не застосовувався.

Таким чином, на моделі S37 у мишей лінії СВА показано, що ДК сингенного походження проявляють протипухлинну активність лише при їх в/в застосуванні.

З метою дослідження можливості ДК формувати або посилювати протипухлинну резистентність організму тварин була проведена наступна II серія експериментів, у рамках якої мишам лінії СВА в/в або п/ш вводили ДК сингенного походження за 7, 14 або 21 добу до в/ч перещеплення S37.

При цьому формування протективного протипухлинного імунітету було зареєстровано знову лише при в/в застосуванні ДК. Слід зазначити, що введення ДК за 7 діб до перещеплення пухлини приводило

до збільшення тривалості життя тварин однаковою мірою як у разі застосування ДК, навантажених ПА, так і у разі невантажених, і, в середньому становило 41 % по відношенню до тривалості життя мишей у контролі, а медіана виживаності — 44 доби порівняно з 22 добами. При введенні ДК за 14 та 21 добу до перещеплення S37 посилення протипухлинної резистентності організму зареєстровано лише у разі застосування ДК, навантажених ПА. Так, збільшення тривалості життя тварин становило 22 та 7 % при застосуванні ДК за 14 та 21 добу до перещеплення S37 відповідно.

Навпаки, п/ш введення сингенних ДК супроводжувалося зменшенням тривалості життя тварин: у середньому — на 13 % у разі застосування ДК, невантажених лізатом пухлинних клітин, при застосуванні навантажених ДК — на 21 %. Таку ж тенденцію мали і показники медіани виживаності мишей.

Аналогічну закономірність дії ДК нами було відмічено і на моделі метастазуючої великої пухлини, коли їх вводили з метою попередження розвитку

гематогенного метастазування КЛ у легені після хірургічного видалення первинної пухлини (III експеримент) (рис. 2). Так, найбільшу антиметастатичну ефективність мало в/в введення ДК, навантажених ПА, — ІГМ становив 49 %. При в/в введенні невантажених ПА ДК зареєстровано менш виражене гальмування метастатичного процесу: ІГМ становив лише 25 %, однак в обох випадках різниця величин була невірогідною ($P > 0,05$) за рахунок значного відхилення даних від середнього значення.

Підшкірне введення ДК як навантажених, так і невантажених ПА, обумовило зворотний ефект. Разом із тенденцією до збільшення кількості метастатичних вузлів, що розвинулися в легенях, було зареєстровано збільшення їх об'єму в 2,7 та 2,0 разу відповідно ($P < 0,05$).

Таким чином, максимальна протипухлинна та антиметастатична резистентність у мишей з S37 та КЛ формується під впливом сингенних ДК, навантажених ПА, за умови їх в/в введення. Такі ДК при в/в введенні за 7, 14 або 21 добу (максимально — за 7 діб) до

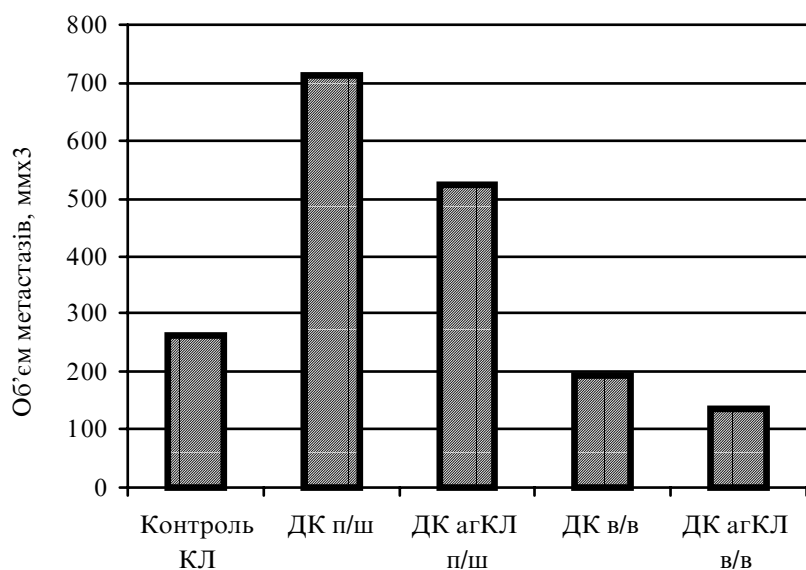


Рис. 2. Вплив сингенних ДК на об'єм метастазів КЛ у легенях у мишей С57Bl/6 після хірургічного видалення первинної пухлини

або на 2-гу добу після перещеплення S37 спричиняють формування протипухлинного імунітету, що проявляється у подовженні тривалості життя тварин з пухлиною, а при введенні на 3-тю добу після видалення первинної пухлини призводять до гальмування розвитку гематогенного метастазування в легені.

Отримані результати формування більш виражених проти- або пропухлинних реакцій в організмі під впливом сингенних ДК, навантажених ПА, порівняно з ненавантаженими, відповідно при в/в або п/ш їх введенні як на моделі S37, так і КЛ свідчать про їх антиген-специфічний характер. Швидше за все, ефективність ДК визначається їх міграційною поведінкою, зумовленою шляхом введення [7].

Результати проведених досліджень дозволяють зробити висновок про доцільність використання ДК сингенного

(аутологічного) походження при їх навантаженні ПА з метою підвищення ефективності хірургічного лікування онкологічних хворих. Найбільший ефект посилення протипухлинної резистентності може досягатися при введенні ДК в/в.

ЛІТЕРАТУРА

1. Rosenberg S. A. A new era of cancer immunotherapy: Converting theory to performance // *CA: Cancer J. Clin.* — 1999. — Vol. 49, N 2. — P. 70-73.
2. Novakovic S., Novakovic B. J. A brief overview of the tumor vaccines through the last decade // *Radiol. Oncol.* — 2002. — Vol. 36, N 1. — P. 53-62.
3. Москалева Е. Ю., Северин С. Е. Перспективы создания противоопухолевых вакцин с использованием дендритных клеток человека // *Иммунология.* — 2002. — № 1. — С. 8-15.
4. Гриневич Ю. А., Храповская Н. Н. Дендритные клетки и перспективы их использования в иммунотерапии больных со злокачественными новообразованиями (обзор литературы) // *Журн. АМН Украины.* — 2003. — Т. 9, № 4. — С. 736-753.

5. *Genetically modified dendritic cells prime autoreactive T cells through a pathway in dependent of CD40L and interleukin 12: Implications for cancer vaccines* / Yonghong Wan, J. Bramson, A. Pilon et al. // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60, N 12. — P. 3247-3253.

6. *Dendritic cells/peptide cancer vaccines: clinical responsiveness and epitope spreading* / E. Ranieri, L. S. Kiersbead, H. Zarour, J. M. Kikwood // *Immunol. Invest.* — 2000. — Vol. 29, N 2. — P. 121-125.

7. *Migration of human dendritic cells after injection in patients with metastatic malignancies* / M. A. Morse, R. E. Coleman, G. Akabani et al. // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59, N 1. — P. 56-58.

8. *The surface phenotype of dendritic cells purified from mouse thymus and spleen: Investigation of the CD8 expression by a subpopulation of dendritic cells* / D. Vremec, M. Zorbas, R. Scollay et al. // *J. Exp. Med.* — 1992. — Vol. 176. — P. 47-58.

9. *Dendritic cell maturation and antigen presentation in the absence of invariant chain* / P. Rovere, V. S. Zimmermann, F. Forquet et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95, N 3. — P. 1067-1072.

УДК 616-006-097

Н. М. Храповська, Ю. Я. Гриневич, С. І. Ігнатюла

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ВИКОРИСТАННЯ СИНГЕННИХ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН ДЛЯ ПОСИЛЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ

Представлені результати експериментальних досліджень протипухлинної та антиметастатичної ефективності сингенних селезінкових ДК на моделях перещеплюваних пухлин у мишей. Виявлено, що максимальну протипухлинну й антиметастатичну ефективність мають ДК, навантажені сингенним пухлинним антигеном (ПА), за умови їх внутрішньовенного (в/в) введення. У разі превентивного в/в введення відносно перещеплення пухлини такі ДК сприяють формуванню протипухлинного імунітету у тварин, що проявляється подовженням тривалості їх життя.

Ключові слова: дендритні клітини, карцинома Льюїс, саркома 37, протипухлинна й антиметастатична ефективність.

UDC 616-006-097

N. M. Khranovska, Yu. Ya. Grinevich, S. I. Ignatolya

EXPERIMENTAL GROUND OF POSSIBILITIES FOR USE OF SYNGENEIC DENDRITIC CELLS FOR POTENTIATION OF ANTICANCER RESISTANCE OF ORGANISM

Findings of experimental studies of anticancer and antimetastatic efficacy of syngeneic splenic dendritic cells (DC) on models of inoculated tumors in mice are presented. It is found that maximal anticancer and antimetastatic effect have DC, loaded with syngeneic tumor antigen at their intravenous (i/v) administration. In case of their preventive i/v administration respectively to inoculation of tumor such DC promote formation of protective anticancer immunity in animals with tumors that results in prolongation of their survival.

Key words: dendritic cells, Lewis' carcinoma, sarcoma 37, anticancer and antimetastatic efficacy.

УДК 616.36-002-073/.076:612-092.9

І. М. Шевченко

ЛАЗЕРНА КОРЕЛЯЦІЙНА СПЕКТРОСКОПІЯ СИРОВАТКИ КРОВІ ЯК ІНТЕГРАЛЬНИЙ ПОКАЗНИК ГОМЕОСТАЗУ ОРГАНІЗМУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ ТА ОДНОЧАСНОМУ АНТИГЕННОМУ НАВАНТАЖЕННІ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Формування імунної відповіді на чужорідний антиген — це реакція, що спрямована на підтримку структурного та функціонального гомеостазу організму. При патології печінки відбуваються численні порушення в системі імунітету [1; 2]. Вони супроводжуються змінами не тільки в клітинах, але й у біологічних рідинах, що становлять внутрішнє середовище організму [3–5].

Останніми роками усе більшого застосування для оцінки гомеостазу рідин організму в медико-біологічних дослідженнях набуває метод лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) [6].

Незважаючи на дослідження сироватки/плазми крові методом ЛКС при найрізноманітнішій патології, трактування отриманих результатів у клініці обмежується лише констатацією тих або інших змін спектра. В окремих публікаціях висувуються гіпотетичні припущення щодо причин, які спричинюють гомеостатичні порушення [7; 8]. Розуміння патофізіологічних механізмів порушень гомеостазу плазми/

сироватки при різних захворюваннях важливе для розробки ефективних методів діагностики та оцінки ефективності лікування.

Мета дослідження — вивчення щодобової динаміки молекулярних змін у сироватці крові за даними ЛК-спектроскопії в умовах гострого токсичного гепатиту (ГТГ) після одноразового ентерального введення CCl_4 та при ГТГ з одночасним антигенним навантаженням з метою оцінки можливості методу ЛКС для імунологічних досліджень.

Матеріали та методи дослідження

В експерименті використано 90 щурів лінії Вістар віком 4 міс, масою 230–250 г. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію в умовах вільного пересування та доступу до води. Тварин досліджували в умовах дотримання загальноприйнятих нормативних та біоетичних вимог.

Сформовано чотири референтні групи: 1) інтактні тварини (еталон); 2) імунізовані тварини (контроль); 3) тварини з ГТГ без імунізації; 4) тварини, імунізовані одночасно з

введенням CCl_4 , що дало можливість досліджувати в динаміці особливості молекулярних змін сироватки крові в уражених щурів.

Гострий токсичний гепатит спричинювали одноразовим ентеральним введенням 50%-го оливковоолійного розчину CCl_4 дозою 0,5 мл/100 г. Імунізацію проводили шляхом одноразового внутрішньоочеревного введення еритроцитів барана (ЕБ) дозою $5,0 \cdot 10^9$ клітин (0,5 мл 50%-го розчину). Дослідження показників ЛК-спектрів сироватки крові проводили в динаміці на 1-шу, 2-гу, 3-тю, 5-ту, 7-му, 10-ту, 14-ту добу після введення гепатотоксину за допомогою спектрометра. Прилад розроблено Санкт-Петербурзьким інститутом ядерної фізики РАН (виробництво НВО «Прогрес» АН України, м. Одеса). Роботу проводили згідно з методичними рекомендаціями [9]. Вимірювання кожного зразка проводили тричі, кожної доби протягом експерименту, вимірювали сироватку 5 тварин для збільшення відсотка вірогідності дослідження. На базі отриманих гістограм за допомогою спеціально розробленої

Динаміка змін деяких показників імунної системи у щурів, імунізованих одночасно з введенням CCl_4 , $X \pm m_x$

Показники імунітету	Інтактні	Доба						
		1-ша	2-га	3-тя	5-та	7-ма	10-та	15-та
T_k кільк.	45,40±3,85	17,00±1,73*	17,80±1,88*	18,40±1,08*	18,80±0,86*	18,40±1,08*	26,60±3,46*	41,60±2,25
$T_k M, \%$	50,90±0,96	50,40±5,12	55,90±2,43	54,40±2,01	62,90±2,05*	63,70±1,28*	67,80±2,46*	44,90±2,08
$T_k C, \%$	42,80±1,43	49,60±5,12	44,10±2,43	45,60±2,01	37,1±2,5*	36,30±1,28*	31,80±2,38*	49,80±3,13
$T_k B, \%$	6,30±0,86	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*
Фагоцит. число	74,30±2,78	44,20±1,98*	57,20±2,65*	61,20±1,16*	63,80±5,38	59,20±3,68*	70,00±3,15	75,80±3,87
Фагоцит. індекс	1,360±0,039	0,67±0,054*	0,998±0,050*	1,060±0,036*	1,060±0,094*	1,08±0,10*	1,230±0,083	1,59±0,10*
ЛКТ СЦК	0,510±0,041	0,76±0,053*	0,67±0,03*	0,700±0,021*	0,810±0,037*	0,810±0,029*	0,934±0,140*	1,60±0,05*

Примітка. * — вірогідно порівняно з контрольною групою імунізованих тварин ($P < 0,05$); М — малоактивні, С — середньоактивні, В — високоактивні.

програми формували усереднені гістограми. Математичну обробку даних здійснювали за допомогою програми «Багато-параметровий класифікатор». Показниками імунної відповіді слугували кількість і активність Т-лімфоцитів, антитілотворюючих клітин (АУК) та рівень гемолізину в сироватці крові, які оцінювали за методами [10; 11]. Для підтвердження розвитку гепатиту проводили біохімічні та морфологічні дослідження за методиками [12; 13]. Крім того, спостерігали за загальним станом тварин та відмічали кількість загиблих.

Результати дослідження та їх обговорення

Загибель тварин у 3-й та 4-й референтних групах становила близько 50 %, причому максимум летальності припадав на 2-гу добу після затруєння CCl_4 . Після 5-ї доби з початку експерименту загибелі тварин не спостерігалося.

На 1-шу–3-тю добу ГТГ тварини були малорухомими, знаходилися в коматозному стані, майже не вживали корм, пили багато води. До 5-ї доби активність тварин збільшилася, вони починали їсти, на 7-му–10-ту добу після затруєння експериментальні щури зовнішньо нічим не відрізнялися від інтактних.

При ГТГ зміни активності ферментів цитолізу (АЛТ, АСТ) і холестазу (ЩФ, ГГТП) були односпрямованими і полягали в різкому зростанні їх активності майже в 2–3 рази. Відновлення активності ферментів відбувалося на 5-ту–7-му добу експерименту. В печінці відбувалося порушення мікроструктури, зміни в паренхімі, вмісті нейтральних ліпідів і глікогену. Ці зміни класифіковано як неспецифічний реактивний гепатит. Морфологічні зміни спостерігалися вже через 24 год після введення токсину, зростаючи до 2–3-ї доби експерименту. По-

чинаючи з 5–7-ї доби, морфологічна картина печінки змінювалася в бік відновлення, на 21-шу добу практично не відрізнялася від вихідного рівня.

Найбільші зрушення в імунному статусі спостерігалися на 2-гу та 3-тю добу експериментального токсичного гепатиту. Це полягало в різкому пригніченні фагоцитарної та клітинної ланок імунної системи, проте функціональний стан гуморальної ланки пригнічувався в меншій мірі. Різко знизилася фагоцитарна активність нейтрофільних лейкоцитів, кількість Т-лімфоцитів у крові. Активність фагоцитарної ланки імунної системи починає відновлюватися з 5-ї доби ГТГ і досягає показників контрольної групи до 10–14-ї доби. Показники клітинного імунітету відновлюються повільніше, мають хвилеподібну картину, кількість Т-лімфоцитів крові навіть на 14-ту добу після затруєння не досягає показників контрольної групи. Результати досліджень, проведених у 4-й групі, свідчать про те, що в периферичній крові вміст Т-лімфоцитів, починаючи з 1-ї доби після введення CCl_4 і ЕБ, зменшується майже вдвічі порівняно з імунізованими тваринами. Пригнічення цього показника спостерігалося протягом 10 наступних діб, тобто весь період розвитку ГТГ, і лише на 15-ту добу, а саме — до початку морфологічної та функціональної нормалізації печінки, кількість Т-лімфоцитів відповідає даним контрольної групи імунізованих тварин (табл. 1).

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що CCl_4 має токсичний вплив на клітини імунної системи. Останні вірогідно дуже чутливі в усі фази формування імунної відповіді, включаючи максимум накопичення АУК (4–5-та доба після введення ЕБ). Введення гепатотропної отрути одночасно з імунізацією щурів призводило до більш виражених

порушень у всіх трьох основних ланках імунної системи порівняно з тваринами 3-ї групи. Причому ці зміни також впливають на вміст та функції циркулюючих у периферичному кровотоці клітин імунної системи.

Отримані результати свідчать про суттєве зниження імунної відповіді затруєних тварин на чужорідний антиген, а також, непрямо, про масовий викид аутоантігенів зі зруйнованих гепатоцитів, що передбачає складний супресорний механізм впливу на імунну систему.

Вивчення показників, що характеризують специфічну імунну відповідь на чужорідний антиген, дозволяє зробити висновок, що CCl_4 до певної міри має імунотоксичний вплив, оскільки зменшує кількість АУК і, відповідно, специфічних антитіл (табл. 2).

Були вивчені ЛК-спектри сироватки крові в динаміці розвитку токсичного ураження печінки CCl_4 .

Через 1 добу після введення тваринам CCl_4 ЛК-спектри мало відрізнялися від контрольних показників. Відмічалось бімодальне розподілення часток з основними піками у ділянці радіусів 8,24–95,20 нм. Низькомолекулярна фракція розрізнена та представлена модами в широкому діапазоні 2,24; 6,43; 18,38 нм радіусів з

відповідними внесками в світлорозсіяння 0,56; 19,57; 12,23 % (рис. 1, а). «Хвіст» у низькомолекулярній фракції вірогідно не специфічний для гепатиту і є ознакою будь-якої іншої зміни певних параметрів гомеостазу, пов'язаних з інтоксикацією організму. Різко зменшується внесок у світлорозсіяння часток діапазоном від 10 до 100 нм порівняно з контролем, а також з'являються надвеликі частки (1000 нм і більше).

Зазначені зміни характерні для процесів некробіозу та дистрофії, коли превалюють процеси розпаду біомолекул. Таким чином, у ранні терміни (через 1 добу) ЛКС вже уловлює перші зміни гомеостазу. Разом з тим, у ці терміни відмічаються суттєві зміни активності ферментів цитолізу та холестази, спостерігаються гістохімічні та патоморфологічні зміни гепатоцитів, порушуються показники імунної відповіді всіх ланок імунної системи.

Відмінності у спектрах порівняно з контролем дозволяє виявити і класифікаційний аналіз (рис. 3, а).

На 2-гу–3-тю добу розвитку ГТГ зміни в ЛК-спектрах ще більш виражені (рис. 1, б). Гістограми набувають чіткої мономодальної структури з піком у ділянці середньомолекулярної фракції (52,37 нм), ЛК-спектр формується, голов-

ним чином, за рахунок внесків у світлорозсіяння низько- та середньомолекулярних компонентів, починаючи з розміру 2,50 до 66,00 нм помітно збільшується внесок у світлорозсіяння великомолекулярної фракції (264,50 нм). Класифікаційний аналіз відмінностей у третій та першій групах також показав чітке розходження ЛК-спектрів (рис. 3, в).

Більш вираженими були морфологічні, біохімічні, імунні зміни в організмі тварин.

Динаміка змін гістограм на 5-ту, 7-му, 10-ту, 14-ту доби полягала в поступовому формуванні з одномодалної структури ЛК-спектра бімодальної за рахунок утворення спочатку плато, а потім розділення піків на частоти (рис. 3, г–ж).

Класифікаційний аналіз відмінностей спектрів цих груп та контрольних тварин засвідчив суттєві розходження, що може бути пов'язано з повільним відновленням гомеостазу сироватки крові після токсичного ураження печінки (рис. 3, д, ж, і).

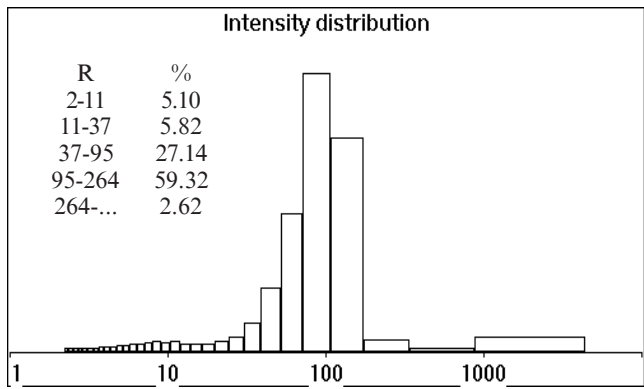
На 14-ту добу гістограма ЛК-спектрів практично не відрізняється від групи інтактних тварин (рис. 1, ж). Ці результати наочно ілюструє класифікаційний аналіз, що виражається в максимальному перехресті хмарок, які відповідають 1-й та 3-й групі на 14-ту добу (рис. 3, і).

Таблиця 2

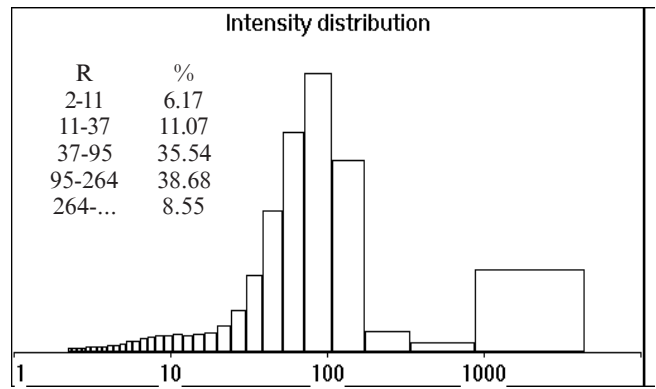
Динаміка кількості антитілоутворюючих клітин і титрів антитіл у щурів при одночасному введенні CCl_4 та імунізації, $X \pm m_x$

Показники	Доба після введення ЕБ				
	4-та	5-та	7-ма	10-та	14-та
АУК селезінки	$\frac{473,5 \pm 23,4}{621,5 \pm 18,7^{**}}$	$\frac{432,6 \pm 17,5}{613,0 \pm 21,4^{**}}$	$\frac{216,6 \pm 19,4^*}{291,8 \pm 16,4^{**}}$	$\frac{175,5 \pm 20,1^*}{305,6 \pm 18,2^{**}}$	$\frac{142,2 \pm 16,5^*}{318,1 \pm 17,5^{**}}$
АУК регіонарних лімфовузлів	$\frac{5,16 \pm 0,41}{8,16 \pm 0,34^{**}}$	$\frac{5,32 \pm 0,38}{8,05 \pm 0,51^{**}}$	$\frac{3,13 \pm 0,32^*}{4,84 \pm 0,43^{**}}$	$\frac{2,99 \pm 0,81^*}{5,31 \pm 0,36^{**}}$	$\frac{2,51 \pm 0,24^*}{5,33 \pm 0,39^{**}}$
Гемолізину сироватки крові	–	$\frac{2,63 \pm 0,12}{3,90 \pm 0,11^{**}}$	$\frac{2,84 \pm 0,21}{5,80 \pm 0,19^{**}}$	$\frac{2,51 \pm 0,17}{4,70 \pm 0,16^{**}}$	$\frac{2,12 \pm 0,14^*}{2,90 \pm 0,21^{**}}$

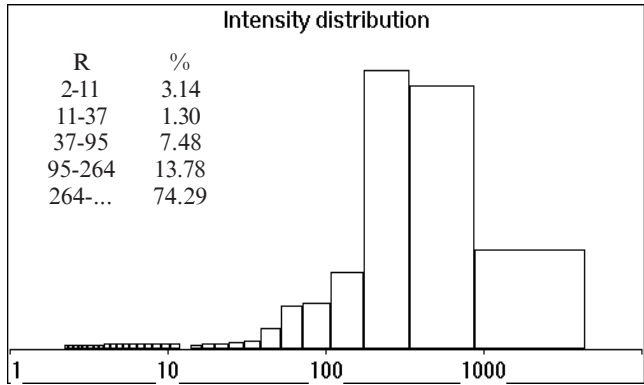
Примітка. Кількість АУК на 10^6 ядромісних клітин; рівень гемолізину — \log_2 титрів антитіл; * — вірогідні відмінності порівняно з початковим рівнем ($P < 0,05$); ** — вірогідні відмінності порівняно з контролем ($P < 0,05$). У чисельнику — показники тварин із ГТГ, у знаменнику — показники контрольної групи (імунізовані тварини).



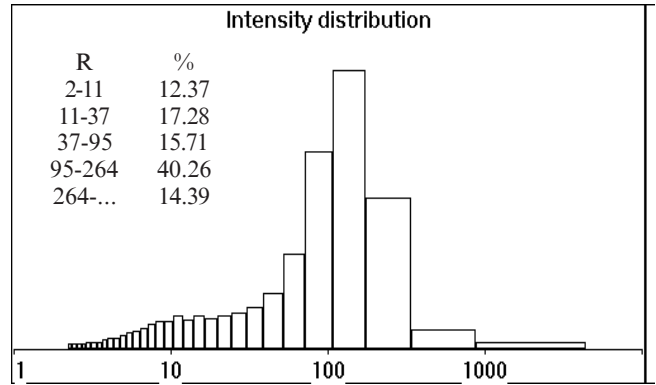
а) 1-ша доба



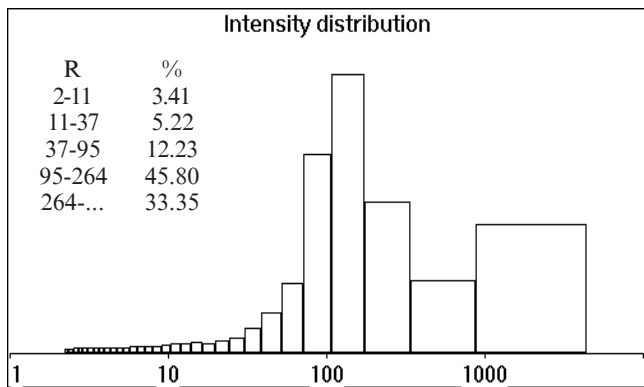
б) 2-га доба



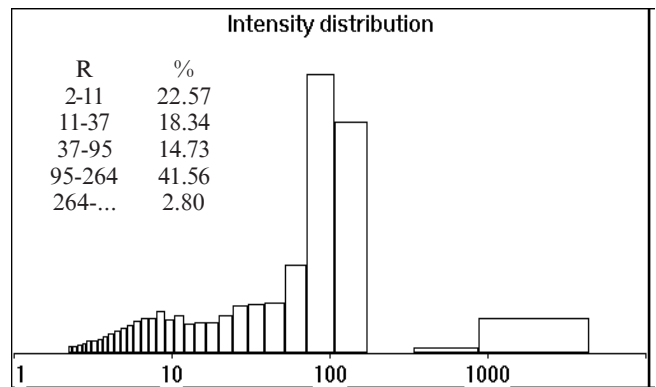
в) 3-тя доба



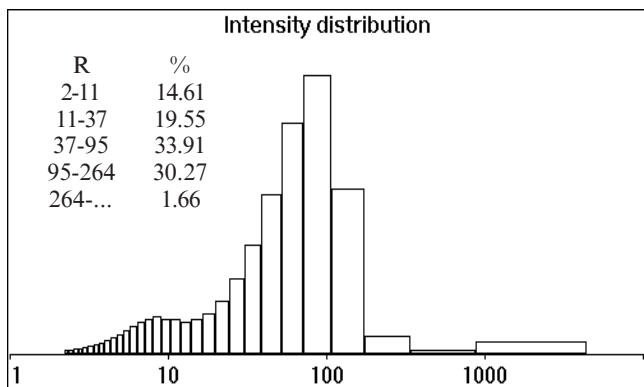
г) 5-та доба



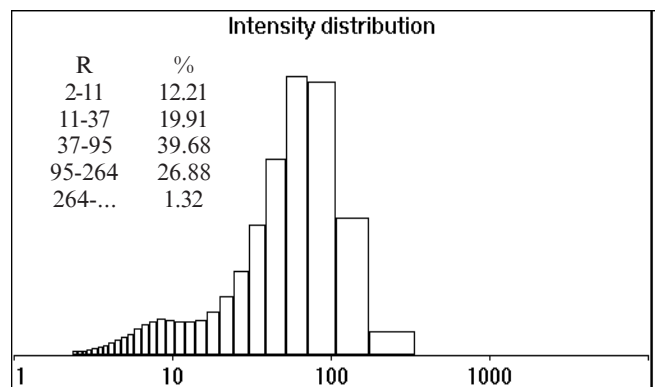
д) 7-ма доба



е) 10-га доба

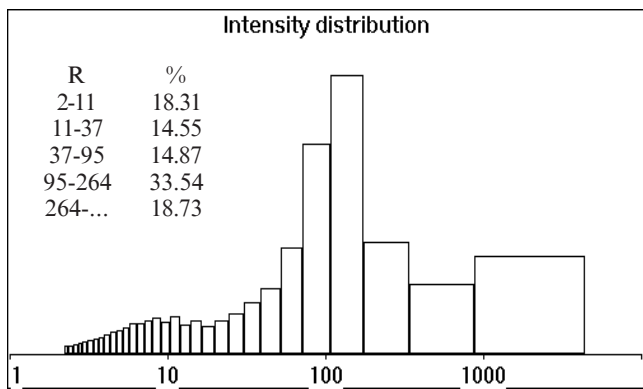


ж) 14-та доба

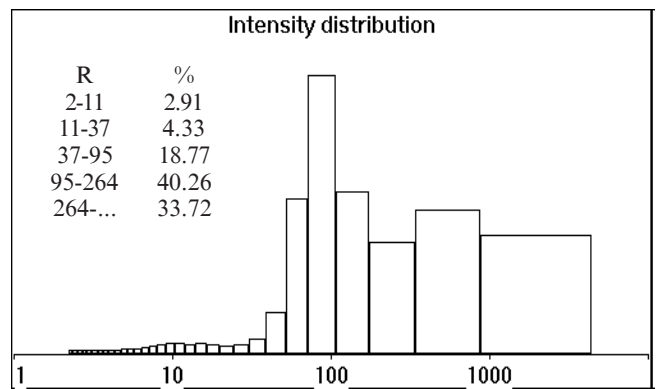


з) інтактні (контроль)

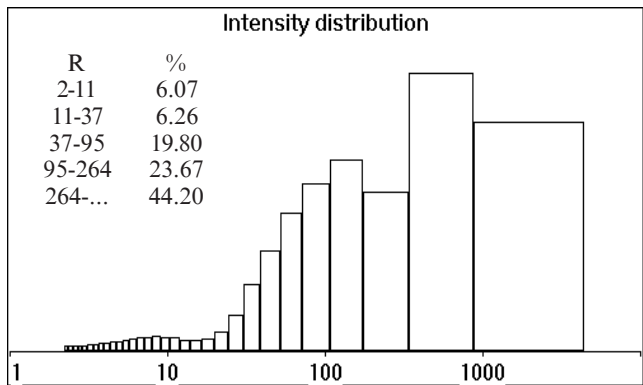
Рис. 1. Гістограми розподілу субфракцій світлорозсіювальних часток сироватки крові щурів при токсичному гепатиті в різні терміни



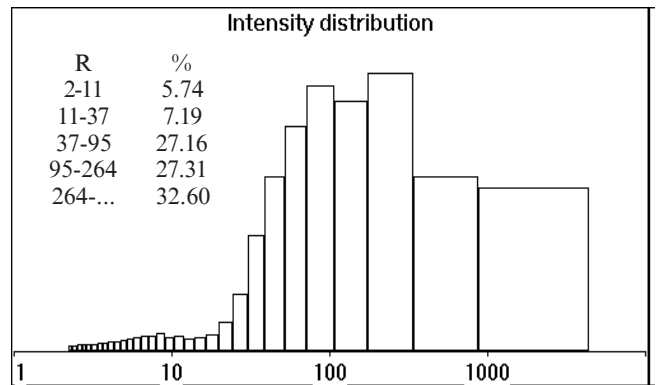
а) імуновані (контроль)



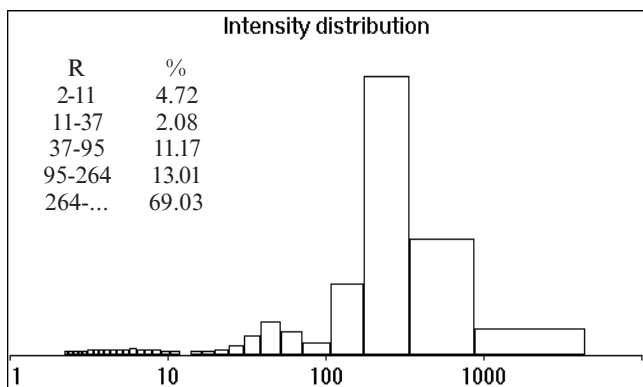
б) 1-ша доба



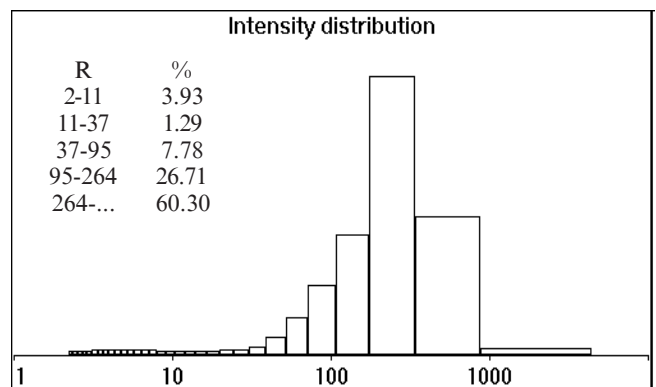
в) 2-га доба



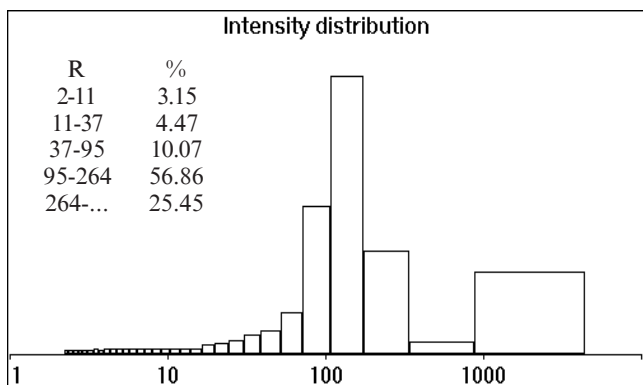
г) 3-тя доба



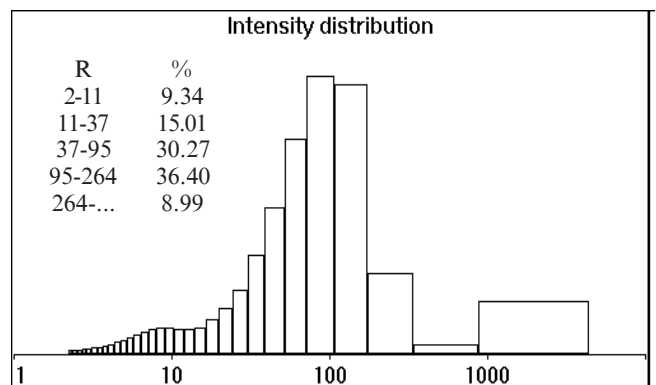
д) 5-та доба



е) 7-ма доба



ж) 10-та доба



з) 14-та доба

Рис. 2. Гістограми розподілу субфракцій світлорозсіювальних часток сироватки крові щурів при токсичному гепатиті на фоні антигенного навантаження (ЕБ) у різні терміни

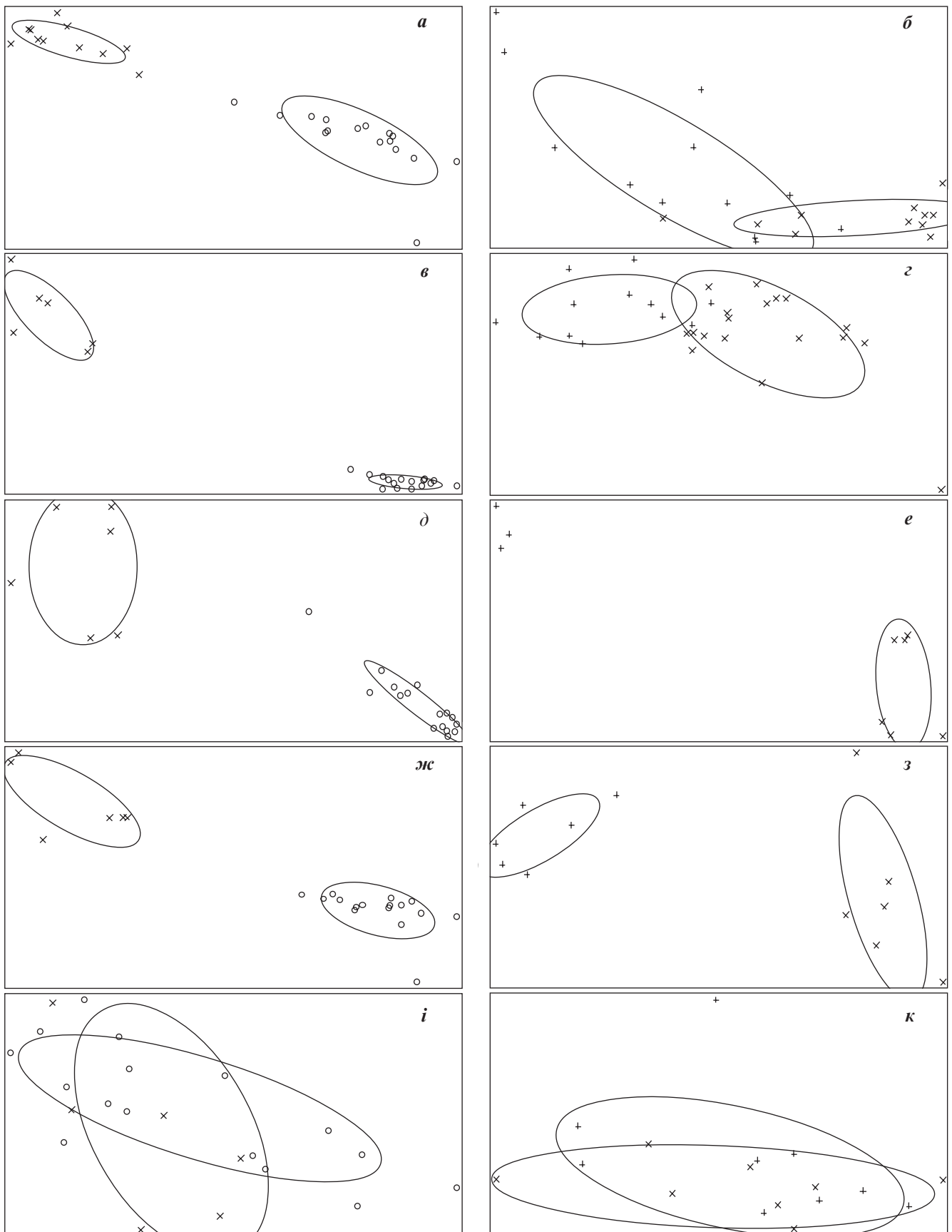


Рис. 3. Класифікаційний аналіз ЛК-спектрів імунізованих та неімунізованих шурів з токсичним гепатитом у різні терміни досліджень

Примітка. о — інтактні тварини; х — тварини з токсичним гепатитом; + — імунізовані тварини з токсичним гепатитом; а — інт. — гепатит 1-ша доба; б — гепатит — ім.+гепатит 1-ша доба; в — інт. — гепатит 3-тя доба; г — гепатит — ім.+гепатит 3-тя доба; д — інт. — гепатит 5-та доба; е — гепатит — ім. + гепатит 5-та доба; ж — інт. — гепатит 7-ма доба; з — гепатит — ім.+гепатит 7-ма доба; і — інт. — гепатит 14-та доба; к — гепатит — ім.+гепатит 14-та доба

Таким чином, здійснені дослідження ЛК-спектрів порівняно з традиційними показниками при експериментальному ураженні печінки CCl_4 підтвердили, що метод ЛКС є вірогідним інтегральним показником оцінки стану гомеостазу, в основі якого лежать міжмолекулярні біофізичні зміни, які віддзеркалюються вмістом часток сироватки крові в світлорозсіянні та формують кількісний спектр гістограм.

Результати досліджень свідчать про те, що вже через добу після імунізації та одночасному введенні CCl_4 в сироватці крові спостерігаються суттєві зміни співвідношення молекулярних та супермолекулярних компонентів. У гістограмі різко зростає вміст високомолекулярних компонентів. Так, вміст часток радіусом 95–264 нм зростає з 26,88 до 40,26 %, а вміст більших часток — з 1,32 до 33,72 %. При цьому спостерігається зниження низькомолекулярних елементів з радіусом 2–11 нм і 11–37 нм та відповідним внеском з 12,21 до 2,91 % і з 19,91 до 4,33 % (рис. 2, б).

На 2-гу добу зазначені зміни зберігаються, причому зрушення гістограми вправо відбувається за рахунок продовження зростання відносного вмісту надвеликих часток розміром 264 нм і більше. Їх внесок у світлорозсіяння зростає до 44,20 % (рис. 2, в).

На 3-тю добу досліджень основний внесок у світлорозсіяння становлять фракції часток, що мають розміри від 37 до 95 нм і більше (рис. 2, г).

На 5-ту добу спостерігається стабілізація гістограми, котра зберігається до 7-ї доби (рис. 2 д, е).

Лише на 10-ту добу починається змищення гістограми вліво за рахунок збільшення внеску в світлорозсіяння фракцій часток з радіусом від 11 до 264 нм (рис. 2, ж). І лише на 15-ту добу гістограма в цілому набуває початкового вигляду, хоча й зберігається підвище-

ний вміст надвеликих часток (рис. 2, з).

Порівняння усереднених ЛК-спектрів 4-ї та 3-ї груп тварин показало суттєву їх різницю, починаючи з 2-ї доби досліджень. Вони полягають у тому, що у щурів 4-ї групи зрушення гістограми вправо більш виражене і відбувається за рахунок надвеликих часток, але найважливіші відмінності спостерігалися, починаючи з 5-ї доби. У групі тварин з ГТГ на цей час вже спостерігалася чітка тенденція до нормалізації ЛК-спектрів, а в імунізованих тварин з ГТГ продовжувалося збільшення відносного вмісту великих та надвеликих часток (рис. 2, д, е) до 7-ї доби включно. Про суттєві відмінності свідчить також класифікаційний аналіз ЛК-спектрів 4-ї та 3-ї груп (рис. 3, е, з).

Проте в останні терміни досліджень, на 10–14-ту добу спостерігалася приблизно однакова картина ЛК-спектрів, особливо на 14-ту добу, що підтверджується даними класифікаційного аналізу (рис. 3 к).

Таким чином, показники ЛКС-метрії підкреслюють закономірності, які з'являються у функціонуванні імунної системи імунізованих тварин, котрим одночасно з чужорідним антигеном вводили гепатотропну отруту. Характер ЛК-спектрів свідчить про викид в периферичну кров вже на 1-шу добу досліджень значної кількості великих дисперсних часток, що вірогідно пов'язано з ушкодженням мембран гепатоцитів та інших клітин печінки і, можливо, імункомпетентних клітин. Закономірності ЛК-спектрів на 5–10-ту добу вказують на внесок імунної системи в характер зрушень гістограм вправо за рахунок гуморальних факторів імунітету, переважно ЦІК. Зазначені зрушення корелюють з верифікованими імунологічними тестами.

Висновки

1. Поряд із гепатотоксичним впливом CCl_4 має виражений імунотоксичний ефект, пригнічуючи імунну відповідь у всі фази його формування.

2. Введення гепатотропної отрути одночасно з імунізацією щурів призводить до більшого пригнічення імунної відповіді на чужорідний антиген у досліджуваних тварин, про що свідчать результати ЛКС-досліджень.

3. Метод ЛКС є вірогідним інтегральним показником оцінки стану гомеостазу і корелює із загальноприйнятими біохімічними та імунологічними методами.

4. Метод ЛКС-метрії — чутливий, дозволяє відрізнити зрушення гомеостазу, які не помітні при вивченні їх загальноприйнятими методами.

5. Антигенне навантаження та автоімунний процес при токсичному гепатиті виявляються в ЛК-гістограмах у вигляді зростання кількості великих та надвеликих часток.

ЛІТЕРАТУРА

1. Печень и иммунологическая реактивность / И. П. Алексеева, Т. М. Брызгина, С. И. Павлович, Н. В. Ильчевич. — К.: Наук. думка, 1991. — 166 с.
2. Иммунология и иммунопатология пищеварительной системы / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, К. Л. Сервецкий, И. Н. Годзиева. — Одесса: ОКФА, 2001. — 190 с.
3. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: Навч. посібник. — Одесса: Астропринт, 1999. — 604 с.
4. Петров Р. В. Вклад иммунологии в развитие медико-биологических дисциплин // Иммунология. — 2000. — № 1. — С. 4-14.
5. Bradley J., McCluskey J. Clinical Immunology. — Oxford University Press, 1997. — 572 p.
6. Бажора Ю. И., Носкин Л. А. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине. — Одесса: Друк, 2002. — 400 с.
7. Бажора Ю. И., Тренчук О. В. Лазерная корреляционная спектроскопия в

діагностиці системних порушень плазмового гомеостазу при акушерсько-гінекологічній патології. Повідомлення 1 // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2000. — № 5. — С. 96-99.

8. *Особливості* плазмового гомеостазу у хворих на рак прямої кишки / О. А. Біленко, Ю. І. Бажора, В. М. Соколов, Д. Ю. Андронов // Укр. радіолог. журнал. — 1997. — Т. V, вип. 3. — С. 280-282.

9. *Лазерная корреляционная спектроскопия сыворотки крови: Метод. рекомендации* / Ю. И. Бажора, В. С. Соколовский, В. И. Кресюн и др. — Одесса, 1995. — 15 с.

10. *Назаренко Н. А., Мельников Н. В., Утешев Б. С.* Усовершенствование метода локального гемолиза для оценки иммуотропных средств // Фармакология и токсикология. — 1987. — № 3. — С. 113-115.

11. *Чернушенко Е. Ф., Когосова Л. С.* Иммунологические исследования в клинике. — К.: Здоров'я, 1978. — 160 с.

12. *Лунна Х.* Основы гистохимии. — М.: Мир, 1980. — 343 с.

13. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник* / Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

УДК 616.36-002-073/076:612-092.9

I. М. Шевченко

ЛАЗЕРНА КОРРЕЛЯЦІЙНА СПЕКТРОСКОПІЯ СИРОВАТКИ КРОВІ ЯК ІНТЕГРАЛЬНИЙ ПОКАЗНИК ГОМЕОСТАЗУ ОРГАНІЗМУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ ТА ОДНОЧАСНОМУ АНТИГЕННОМУ НАВАНТАЖЕННІ

Робота присвячена вивченню динаміки показників різних ланок імунної системи в зв'язку із показниками молекулярних змін у сироватці крові за даними лазерної кореляційної спектроскопії при експериментальному токсичному гепатиті на фоні антигенного навантаження.

Встановлено, що CCl_4 поряд із гепатотоксичним впливом має виражений імунотоксичний ефект, пригнічуючи імунну відповідь у всі фази її формування. Введення гепатотропної отрути одночасно з імунізацією щурів призводить до більшого пригнічення імунної відповіді на чужорідний антиген у досліджуваних тварин, що добре помітно на ЛК-гістограмах. Метод ЛКС є вірогідним інтегральним показником оцінки стану гомеостазу і корелює з загальноприйнятими біохімічними та імунологічними методами. ЛКС-метрія — чутливий метод, дозволяє помічати і відрізнити найдрібніші зрушення гомеостазу, які не помітні при вивченні їх загальноприйнятими методами. Антигенне навантаження та автоімунний процес при токсичному гепатиті виявляються в ЛК-гістограмах у вигляді зростання кількості великих та надвеликих часток.

Ключові слова: імунний статус, токсичний гепатит, лазерна кореляційна спектроскопія, імунізація.

UDC 616.36-002-073/076:612-092.9

I. M. Shevchenko

LASER CORRELATIVE SPECTROSCOPY OF BLOOD SERUM AS AN INTEGRAL INDEX OF ORGANISM'S HOMEOSTASIS IN CONDITIONS OF SIMULTANEOUS TOXIC HEPATITIS AND ANTIGENIC STRESS

The work is dedicated to studying dynamic of indices of different links of the immune system correlating with indices of molecular changes in blood serum in conditions of simultaneous toxic hepatitis and antigenic stress, studied by laser correlative spectroscopy.

It was ascertained that CCl_4 is not only hepatotoxic but also immunotoxic and depresses the immune response on all phases of its forming. It's clear from LC-histograms that introducing of hepatic toxin simultaneously with rat's immunization leads to more marked depressing of immune response on foreign antigen. LCS method is a reliable integral index of homeostasis. It also correlates with accepted biochemical and immunologic methods. LCS is a sensible method, it allows noting and fixing the less deviations of homeostasis, which can't be found out by standard methods. Antigenic stress and autoimmune process in the case of toxic hepatitis can be seen on LC-histograms.

Key words: immune status, toxic hepatitis, laser correlative spectroscopy, immunization.

УДК 539.218:611.018.4+616-022.39

I. В. Ходаков

СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ЩІЛЬНОСТІ КІСТОК ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

Інститут стоматології АМН України

При дослідженні ефективності препаратів, що мають остеотропні властивості, а також при розробці та використуванні експериментальних моделей остеопатії важливим показником стану кісткової системи організмів є щільність кісток [1–3]. По-

казник дозволяє оцінювати співвідношення мінерального й органічного компонентів, судити про інтенсивність проходження процесів синтезу і резорбції кістки, аналізувати ступінь мінералізації кісткової тканини. Використовування в експериментальних робо-

тах лабораторних тварин дозволяє проводити дослідження безпосередньо на виділених кістках, що дає можливість здобувати точніші значення щільності, ніж при застосуванні непрямих прижиттєвих методів дослідження кісткової системи без порушення

цілості покривів тварин або людей. Точність вимірювань дозволяє обходитися оптимальною мінімальною кількістю лабораторних тварин для отримання вірогідних результатів. Пропонований для медичних клінічних і експериментальних досліджень метод визначення щільності кісток [4], а також інші методи визначення щільності різних тіл, не пов'язані з медициною [5], ґрунтуються на одному й тому ж принципі вимірювання величини виштовхуючої сили, що діє на тіло при зануренні у воду. При цьому дані методи мають погрішність, пов'язану з відсутністю обліку фізичних параметрів допоміжних засобів, що використовуються в цих методах.

У даній роботі пропонується спосіб використання відомого принципу визначення об'єму тіл на основі вимірювання сили виштовхування, в якому автор враховує параметри, що дозволяють понизити погрішність визначення щільності кісток.

Теоретичне обґрунтування способу та виведення розрахункових формул

У способі використовується відомий принцип розрахунку об'єму тіла на основі визначення величини виштовхуючої сили, що діє на тіло при зануренні його в рідину з відомою щільністю [6], з подальшим розрахунком щільності тіла за формулою:

$$\rho = \frac{m}{V},$$

де m — маса тіла; V — об'єм тіла.

Згідно з законом Архімеда, величина виштовхуючої сили дорівнює вазі витисненої тілом рідини. За величиною ваги витисненої рідини легко розраховують її об'єм, який дорівнює об'єму зануреного в рідину тіла. Величину виштовхуючої сили визначають як різницю

між вагою тіла в повітрі та вагою тіла при повному зануренні в рідину. Процедура зважування тіла, зануреного в рідину, припускає підвищення його до важеля ваг за допомогою кріплення, певна частина якого занурюється разом з тілом в рідину. Звідси для точного визначення об'єму тіла необхідно враховувати вагу кріплення й об'єм його частини, що занурюється в рідину. При визначенні щільності кісток лабораторних тварин як кріплення зручно використовувати мідний дріт діаметром не більше 0,1 мм. Як рідину для занурення досліджуваних кісток використовують дистильовану воду.

Виведення формул для розрахунку об'єму та щільності кісток лабораторних тварин здійснювали таким чином. Нехай P — вага кістки в повітрі, P_d — вага кріплення (дроту) в повітрі, $P_{кдв}$ — вага комплексу кістка — дріт при повному зануренні кістки у воду. Величина виштовхуючої (архімедової) сили (P_a), що діє на занурений у воду комплекс, дорівнює:

$$P_a = P + P_d - P_{кдв}.$$

Згідно з законом Архімеда:

$$P_a = P_B,$$

де P_B — вага витисненої комплексу води. А її об'єм (V_B) дорівнює об'єму зануреного у воду комплексу кістка — дріт ($V_{кдв}$) і становить:

$$V_B = V_{кдв} = \frac{P_a}{g \cdot \tilde{\rho}_B},$$

де g — прискорення вільного падіння; $\tilde{\rho}_B$ — густина води. Звідси загальна формула об'єму комплексу кістка — занурена у воду частина дроту така:

$$V_{кдв} = \frac{P + P_d - P_{кдв}}{g \cdot \tilde{\rho}_B}.$$

Перетворимо цю формулу, для чого представимо вагу у вигляді добутку $P = mg$:

$$V_{кдв} = \frac{m + m_d - m_{кдв}}{\tilde{\rho}_B},$$

де m — маса кістки, мг; m_d — маса дроту, мг; $m_{кдв}$ — показання ваг при повному зануренні кістки у воду, мг; $\tilde{\rho}_B$ — густина води, мг/мм³.

Величина $V_{кдв}$ складається з суми об'ємів кістки (V) і зануреної у воду частини дроту (V_d). Отже, для визначення об'єму кістки від величини $V_{кдв}$ необхідно відняти V_d . Об'єм V_d можна знайти, якщо відомі загальна довжина дроту L , мм, довжина ділянки дроту, занурюваної у воду, l , мм, маса дроту m_d , мг, і його щільність (для мідного дроту $\rho_d = 8,93$ мг/мм³), за формулою:

$$V_d = \frac{l}{L} \cdot \frac{m_d}{\tilde{\rho}_d},$$

де $\frac{m_d}{\tilde{\rho}_d}$ — об'єм усього дроту; $\frac{l}{L}$ — частка об'єму зануреної у воду частини дроту.

Звідси загальна формула визначення об'єму кістки така:

$$V = (m + m_d - m_{кдв}) : \left(\tilde{\rho}_B - \frac{l m_d}{L \tilde{\rho}_d} \right) \quad (1)$$

Загальна формула визначення щільності кістки:

$$\rho = \frac{m}{(m + m_d - m_{кдв}) \rho_B - \frac{l m_d}{L \rho_d}} \cdot (2)$$

Для зниження погрішності при визначенні об'єму та щільності кісток слід використовувати точне значення щільності води (до п'ятого знака після коми), яке залежить від її температури. Використовуючи таблицю густини води залежно від її температури, пропоровану [7], для діапазону темпе-

ратур від 10 до 30 °С методом регресійного аналізу [8] вивели таку формулу, що дозволяє розраховувати густину води:

$$\bar{\rho} = a + bt + ct^2, \quad (3)$$

де t — температура води (°С);
 $a = 1,00017$; $b = 8,99999 \cdot 10^{-6}$;
 $c = -5,2999999 \cdot 10^{-6}$.

Матеріали та методи дослідження

Для визначення щільності кісток лабораторних тварин необхідне таке забезпечення (у список не включені засоби етаназії тварин та інструменти виділення й очищення кісток):

- ваги торсійні (тип ВТ-500), ваги аналітичні (тип АДВ-200) або ваги лабораторні рівноплечі (модель ВЛР-1) залежно від маси кісток;
- вода дистильована;
- мідний дріт (діаметр не більше 0,1 мм);
- пінцет з тонкими кінцями;
- ртутний термометр (з точністю визначення до 0,1 °С);
- склянка хімічна (з місткістю, відповідною об'єму кісток);
- підставка для хімічної склянки;
- чисте дрантя для осушення кісток.

Порядок визначення

Визначення проводять на вологих кістках, ретельно очищених від м'язів та сухожилля. Кістки можуть бути як свіжопрепаровані, так і такі, що зберігалися певний період в умовах, що сприяють збереженню їх структури. Допускається зберігання очищених кісток у фізіологічному розчині при температурі 5 °С у холодильнику не більше 3 діб або в 5%-му формаліні протягом 3 тиж. При тривалішому зберіганні у формаліні кістки піддаються стисненню, що призводить до зміни їх маси й об'єму.

Слід зазначити, що для виділення кісток передбачається гуманне умертвіння піддослідних тварин відповідно до встановлених вимог до проведення подібних процедур [9].

Готують хімічну склянку із дистильованою водою. Вимірюють температуру води (t) з точністю до десятих часток градуса для подальшого розрахунку густини води (ρ_v) за формулою (3). Очищену кістку виймають із рідини, в якій вона зберігалася, осушують дрантям до зникнення вологих відбитків. Після чого кістку зважують (m). Потім до кістки прикріплюють дріт із відомою довжиною (L), масою (m_d) та щільністю ($\bar{\rho}_d$) з петлею на одному з кінців для підвішування на гачку важеля ваг. У лабораторних гризунів на стегновій кістці дріт кріпиться на шийці шляхом намотування, на великогомілковій кістці — на частині, що звужується під дистальним епіфізом, на плечовій кістці — під проксимальним епіфізом. Кістку за допомогою петлі дроту підвішують до важеля ваг, знизу підводять склянку з водою так, щоб кістка повністю занурилася у воду і не торкалася до стінок склянки. Контролюють, щоб на поверхні кістки не затримувалися бульбашки повітря, які слід видаляти струшуванням кістки в склянці. Потім склянку встановлюють на підставку та відзначають показання ваг ($m_{кдв}$). Пінцетом затискають дріт у місці виходу кістки з води, знімають дріт із важеля ваг, не розтискаючи пінцет, від'єднують кістку від дроту та вимірюють лінійкою довжину ділянки дроту (l), яка занурювалася разом з кісткою у воду (від початку дроту до місця, затисненого пінцетом), з точністю до 1 мм. Усі розраховані та виміряні величини ($\bar{\rho}_v$, m , m_d , $m_{кдв}$, L , l , $\bar{\rho}_d$) підставляють у формулу (1) для визначення об'єму або в формулу (2) для визначення щільності кістки.

Висновки

Описаний спосіб дозволяє визначати об'єм і щільність не тільки кісток тварин, але й будь-якого тіла за умов, що між тілом і рідиною для занурень не відбуватиметься хімічна реакція; що тілу не притаманна гігроскопічність, здатна порушувати прийнятну точність вимірювань; що щільність тіла буде вищою від щільності рідини (інакше воно не зануриться в цю рідину).

Пропонований спосіб пройшов перевірку з використанням матеріалів з відомою щільністю, значення якої були узяті з [7] (фрагменти алюмінієвого, сталевого та мідного дротів, скла звичайного, алюмінієві та латунні гирі). Було встановлено, що максимальна погрішність визначення щільності для тіл, істинна щільність яких знаходилася в діапазоні 2,5–2,7 мг/мм³, не перевищила 0,8 %; для тіл з більшою щільністю — 7,81–8,93 мг/мм³ — погрішність визначення щільності не перевищила 2,3 %. Враховуючи те, що щільність кісток лабораторних гризунів, зокрема білих щурів, не перевищує максимальних значень 2,1–2,2 мг/мм³, наявність одержаних погрішностей визначень автор розглядає як більш ніж прийнятну для подібного роду досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ферментные показатели стимуляции остеогенеза сочетанным действием изофлавонов и цинка / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга и др. // Вестн. стоматологии. — 2003. — № 4. — С. 2-4.
2. Вплив цитрату кальцію на перебіг гострої фтористої інтоксикації у щурів / О. А. Макаренко, А. П. Левицький, І. В. Ходаков та ін. // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 6. — С. 20-23.
3. Влияние препаратов изофлавонов сои на минеральный обмен / О. И. Сукманский, А. П. Левицкий, О. А. Макаренко и др. // Ветеринария. — 2003. — № 7. — С. 48-50.

4. Леонтьев В. Н., Петрович Ю. А. Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии. — Омск: Омская правда, 1976. — 95 с.

5. Сергеева А. М. Контроль качества яиц. — М.: Россельхозиздат, 1984. — 72 с.

6. Справочник по физике / А. Е. Гавевой, Н. П. Калабухов, Л. Е. Левашова, В. Г. Чепуренко. — К.: Наук. думка, 1968. — 360 с.

7. Кошкин Н. И., Ширкевич М. Г. Справочник по элементарной физике. — М.: Наука, 1980. — 208 с.

8. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высш. школа, 1990. — 352 с.

9. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. — К.: Авіценна, 2002. — 156 с.

УДК 539.218:611.018.4+616-022.39

I. V. Khodakov

СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ЩІЛЬНОСТІ КІСТОК ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

Пропонується виведення формул та порядок проведення процедури визначення щільності кісток лабораторних тварин на основі принципу вимірювання виштовхуючої (архімедової) сили, що діє на кістки при зануренні їх у воду. В способі враховуються фізичні параметри кріпильного пристосування та води для підвищення точності визначення щільності кісток.

Ключові слова: щільність кісток, визначення щільності.

UDC 539.218: 611.018.4+616-022.39

I. V. Khodakov

THE METHOD OF DETERMINATION OF BONE DENSITY OF LABORATORY ANIMALS

The inference of formulas and practical execution of the procedure of determination of bone density of laboratory animals on the basis of measurement of Archimedean force acting on bones at dipping them in water is offered. In the method physical parameters of binding device and water are taken into account for the rise of accuracy of bone density's determination.

Key words: density of bones, determination of density.

*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 618.3-008.6-092:616.151.511]-07

В. І. Лінніков

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ ІЗ ПАТОЛОГІЧНИМ РІВНЕМ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ ПРИ ГЕСТОЗІ

Одеський державний медичний університет

Етіологія, патогенез, профілактика гестозу залишаються досі головною проблемою перинатальних втрат та материнської смертності не тільки в нашій країні, а й у всьому світі як найтяжче ускладнення вагітності.

Частота гестозів у загальній популяції становить у середньому близько 4 % серед усіх вагітностей з індивідуальними коливаннями від 2 до 10 %. За даними Б. М. Венцківського [1], Г. М. Савельєвої [2], останніми роками частота гестозів у вагітних зросла з 16 до 20 %, що, очевидно, пов'язано з підвищенням екстрагенітальної патології у 1,7–2,8 разу.

Причини розвитку гестозу багатофакторіальні. Існує кілька взаємодоповнюючих теорій, в тому числі неврогенна, гормональна, ниркова, плацентарна, імунологічна, генетична. В основі патологічних змін, що виникають при гестозі, лежать порушення у мікроциркуляторній ланці судинного русла, які призводять до гіпоксемічних, ішемічних та некротичних процесів у життєво важливих органах [3].

Одним із провідних механізмів патофізіології гестозу є збільшення згортання крові з

формуванням фібрину та агрегатів фібрин-тромбоцитів [3]. У зв'язку з цим при гестозі важливо визначити ступінь геморологічних порушень та співвідношення факторів коагуляції й фібринолізу.

Особливий інтерес являє вивчення ролі антифосфоліпідних антитіл (АФА) у патогенезі гестозу.

Відомо, що антифосфоліпідні антитіла здатні спричинювати у хворих тромбофілічний стан, обумовлений активацією судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, пригнічення протизгортаючої та фібринолітичної систем крові [4]. Порушення гемостазу розвивається також внаслідок того, що АФА порушують гемостатичний баланс в організмі між факторами згортання, фібринолітичною системою, тромбоцитами та ендотелієм до такого рівня, що суттєво знижують природний антиагрегатний та антикоагулянтний потенціал організму, що створює умови для розвитку тромбофілічних умов, венозних та/або артеріальних тромбозів [5].

Мета нашої роботи — вивчення особливостей системи гемостазу у вагітних із патологічним рівнем АФА при гестозі.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 98 вагітних жінок: 28 — з необтяженим перебігом вагітності (контрольна група); 70 — із гестозом (основна група): 36 (51,4 % — з гестозом легкого ступеня, 15 (21,4 %) — середнього ступеня тяжкості та 19 (27,1 %) — тяжкого ступеня. В анамнезі у 17 (34,3 %) вагітних були випадки гестозу, в 9 (12,9 %) — перинатальні втрати. Клінічне обстеження включало дані анамнезу, лабораторних та інструментальних обстежень. Усім вагітним для оцінки розвитку плода проводилися у динаміці УЗД, КТГ, доплерометричні обстеження матково-плацентарної та плодової кровотечі.

Лабораторна діагностика антифосфоліпідних антитіл включала визначення антифосфоліпідних антитіл ELISA-методом для кількісного вимірювання антитіл. Результати тесту визначалися в одиницях GPL. Загальноприйняті результати аналізів оцінювались як «високопозитивні» (більше 80 GPL), «середньопозитивні» (20–80 GPL) та «низькопозитивні» (менше 20 GPL). Результати 10 GPL оцінювали як негативні.

Дослідження системи гемостазу виконували на гемостазіологічному аналізаторі Херст Беринг (Німеччина) та тромбоеластографі тієї ж фірми. Концентрацію фібриногену визначали за методом Рудберг. За допомогою тромбоеластографа графічно реєстрували утворення фібрину, фібринового згустка, його ретракції та фібринолізу. При цьому визначали індекс тромбодинамічного потенціалу (ІТП) — структурний показник згустка.

Агрегацію тромбоцитів визначали за допомогою агрегометра за методом R. Vorn. Для стимуляції агрегації використовували розчин аденозиндифосфату (АДФ) концентрацією $1 \cdot 10^{-3}$ М та суспензію колагену концентрацією 0,04 мг/мл.

Гемостазіологічні дослідження включали також вивчення рівнів маркерів тромбофілії — ПДФ, РКМФ, а також молекулярних комплексів тромбін-антитромбін (ТАТ), фрагментів F1+2 протромбіну.

Результати дослідження та їх обговорення

У пацієток із патологічним рівнем АФА («середньота високопозитивному» — від 20 та більше GPL) у I триместрі (таблиця) вагітності рівень фібриногену на 15,8 % перевищував показники при фізіологічному перебігу вагітності. Протромбіновий індекс також був вірогідно вищим в основній групі ($P < 0,05$). У вагітних з патологічним рівнем АФА виявлено значне підвищення ІТП ($18,9 \pm 2,4$ ум. од.) порівняно з фізіологічною вагітністю ($9,8 \pm 0,8$ ум. од.) ($P < 0,05$). Агрегація тромбоцитів при стимуляції АДФ та колагеном була також вірогідно вищою у пацієток основної групи ($P < 0,05$). У вагітних із патологічним рівнем АФА у I триместрі відмічалася гіперкоагуляція у плазмовій ланці гемостазу, що розвинулася раніше, ніж при фізіологічному перебігу вагітності, а також простежувалася тенденція до гіперактивації функції тромбоцитів.

Визначалися також прояви тромбофілічного стану. Особливо наочно ці прояви визначаються на рівні молекулярних маркерів тромбофілії: ТАТ — $1,3 \pm 0,3 \cdot 10^6$ г/л; F1+2 $0,3 \pm 0,1$ нмоль/л — середні показники при фізіологічному перебігу вагітності, а в основній групі ($10,3 \pm 0,5 \cdot 10^6$ г/л) та ($2,3 \pm 0,4$ нмоль/л) ($P < 0,05$) — відповідно.

У II триместрі середній рівень фібриногену та протромбіновий індекс в основній групі були вірогідно вищі, ніж у жінок із фізіологічним перебігом вагітності ($P < 0,05$). Високі середні значення ІТП свідчили про структурну гіперкоагуляцію у вагітних з патологічним рівнем АФА ($P < 0,05$). В основній групі при стимуляції АДФ та колагеном агрегація тромбоцитів була вірогідно вищою, ніж при фізіологічному перебігу. Так, колаген-стимуляція майже на 50 % перевищувала агрегацію тромбоцитів у контрольній групі. Внаслідок цього

Таблиця

Система гемостазу при фізіологічному перебігу вагітності та при гестозі з патологічним рівнем АФА, $M \pm m$

Показники	Група контролю			Основна група		
	Триместр					
	I	II	III	I	II	III
Фібриноген, г/л	$2,9 \pm 0,8$	$3,1 \pm 0,7$	$3,9 \pm 0,5$	$3,3 \pm 0,7$ $P < 0,3$	$4,2 \pm 0,9$ $P < 0,05$	$4,9 \pm 0,8$ $P < 0,05$
Протромбіновий індекс, %	$90,1 \pm 0,6$	$98,2 \pm 0,5$	$104,9 \pm 2,3$	$92,7 \pm 0,4$ $P < 0,05$	$108,7 \pm 1,9$ $P < 0,05$	$112,20 \pm 2,11$ $P < 0,01$
ІТП тромбоеластограми, ум. од.	$9,8 \pm 0,8$	$12,1 \pm 0,7$	$17,2 \pm 3,4$	$18,9 \pm 2,4$ $P < 0,05$	$29,3 \pm 2,1$ $P < 0,05$	$27,3 \pm 1,7$ $P < 0,05$
Агрегація тромбоцитів при стимуляції колагеном, %	$40,1 \pm 0,4$	$42,3 \pm 0,3$	$45,4 \pm 7,1$	$60,4 \pm 4,5$ $P < 0,05$	$66,6 \pm 5,5$ $P < 0,05$	$72,4 \pm 4,4$ $P < 0,05$
Маркери тромбофілії: ПДФ, мкг/л	$1,1 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,8$	$15,6 \pm 1,6$ $P < 0,01$	$18,7 \pm 2,4$ $P < 0,05$	$24,9 \pm 1,8$ $P < 0,05$
РКМФ, 10^{-6} мг/ %	$2,6 \pm 0,4$	$3,4 \pm 1,2$	$4,1 \pm 1,3$	$10,4 \pm 0,7$ $P < 0,05$	$15,1 \pm 1,7$ $P < 0,05$	$18,4 \pm 1,4$ $P < 0,01$
Молекулярні комплекси: ТАТ, 10^{-6} г/л	$1,3 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,3$	$10,3 \pm 0,5$ $P < 0,05$	$12,3 \pm 0,6$ $P < 0,05$	$14,5 \pm 0,7$ $P < 0,01$
F1+2, нмоль/л	$0,3 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,4$ $P < 0,3$	$2,7 \pm 0,3$ $P < 0,3$	$4,3 \pm 0,3$ $P < 0,05$

відмічалася вже помірна тромбоцитопенія в основній групі вагітних. Продовжували наростати також тромбофілічні прояви, про що свідчили показники маркерів тромбофілії.

У III триместрі у вагітних з патологічним рівнем АФА в плазмовій ланці зберігалася тенденція, яка була виявлена у I та II триместрах: рівень фібриногену був на 24,9 % вищим, ніж при фізіологічному перебігу вагітності ($P < 0,05$). Підвищене середнє значення ІТП на 45,2 % порівняно з показниками контрольної групи ($P < 0,05$) означало виражену структурну гіперкоагуляцію у плазмовій ланці гемостазу у цього контингенту вагітних. Також визначалась виражена гіперфункція тромбоцитів при стимуляції АДФ та колагеном. Тромбоцитопенія досягла показників у середньому 190 ± 23 тис., що на 46 % ($P < 0,05$) нижче показників у контрольній групі.

Особливо виражено проявлявся тромбофілічний стан гемостазу в основній групі вагітних при визначенні величини рівнів маркерів тромбофілії. Вони в 3–5 разів перевищували показники у I та II триместрах вагітності.

Дослідження останніх років показали, що для гестозу притаманна дисфункція ендотеліальних клітин та системний вазоспазм [5]. Патогенез ендотеліопатії як однієї із головних причин виникнення гестозу внаслідок циркуляції АФА включає, насамперед, зниження природної протитромботичної активності ендотелію. При цьому порушуються її природні інгібітори згортання та антиагреганти — протеїн С, простагліцин; знижується глікозаміногліканзалежна І — активація АІІ на ендотелії. Наявність, крім цього, імунозумов-

леної активації тромбоцитів ще більше посилює існуючу тромбофілію та додатково сприяє ушкодженню ендотелію [6; 8].

Антифосфоліпідні антитіла впливають на всі функціонально-структурні компоненти гемостазу: судинно-тромбоцитарну, коагуляційну, протизгортальну та фібринолітичну системи [4; 7]. Отримані нами результати дослідження свідчать, що високий рівень АФА вже з I триместру вагітності сполучається з вираженою гіперкоагуляцією, не притаманною для цього терміну вагітності, активацією функції тромбоцитів, підвищенням протромбінового індексу, концентрації фібриногену.

А це все, насамперед, створює умови для виникнення тромбофілічного стану. Про це свідчать наростаючі рівні маркерів тромбофілії ФДП, РКМФ, а також молекулярних комплексів — ТАТ, F1+2.

Таким чином, ризик виникнення гестозу на фоні набутої тромбофілії при наявності патологічних рівнів АФА ще більше зростає.

Компоненти гемостазу при тромбофілії є складовими компонентами ДВЗ-синдрому, процесу мікро- та макротромбування судин, який супроводжує гестоз і призводить до тяжких ускладнень вагітності, таких як передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, еклампсії, фетоплацентарної недостатності та ін. [8].

Висновки

Антифосфоліпідні антитіла відіграють важливу роль у розвитку гіперкоагуляції та активації функції тромбоцитів, що призводить до наростання тромбофілічного стану

системи гемостазу та прогресування симптомів гестозу.

Розглядаючи наявність АФА у жінок як набуту тромбофілію, необхідно при прояві вже перших симптомів гестозу проводити дослідження вагітних на наявність АФА та приховану тромбофілію. У разі їх виявлення необхідно проводити терапію протитромботичними препаратами, дезагрегантами, антиоксидантами та вітамінами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Венцовский Б. М. и соавт. Плацентарная недостаточность / Неотложное акушерство. — 1999. — С. 50-55.
2. Савельева Г. М. Проблемы ОПГ-гестозов: Тез. докл. — Чебоксары, 1996. — С. 80.
3. Макацария А. Д. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. — М., 2000. — С. 168-170.
4. Макацария А. Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. — М., 2000. — С. 109-112.
5. Taylor R. N. // Amer. J. reprod Immunol. — 1997. — Vol. 37. — N 1. — P. 79-86.
6. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и протитромботическая терапия в акушерской практике. — М., 2003. — С. 205-210.
7. Насонов Е. Л. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (Клиника, диагностика, лечение). — Ярославль, 1999. — С. 56-60.
8. Silver R. M., Draper M. L. // Obstet and Gynec. — 1997. — Vol. 83. — N 3. — P. 3-8.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ З ПАТОЛОГІЧНИМ РІВНЕМ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ ПРИ ГЕСТОЗИ

Представлено результати вивчення впливу патологічних рівнів антифосфоліпідних антитіл на систему гемостазу у вагітних з гестозом.

Проведено клініко-лабораторні обстеження в I, II і III триместрах вагітності 28 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та 70 вагітних — із гестозом різного ступеня тяжкості. При гемостазіологічних дослідженнях виявлена наростаюча гіперкоагуляція в плазмовій ланці, активація агрегатної активності тромбоцитів і наростання рівнів маркерів тромбофілії. Зростаючий тромбофілічний стан системи гемостазу призводить до наростання симптомів тяжкості гестозу. Розглядаючи наявність АФА як набуту тромбофілію, необхідно проводити дослідження на наявність АФА і приховану тромбофілію з появою перших симптомів гестозу. У разі виявлення АФА слід проводити терапію, коригуючу систему гемостазу.

Ключові слова: гестоз, антифосфоліпідні антитіла, тромбофілія.

THE CONDITION OF THE SYSTEM OF HEMOSTASIS IN PREGNANT WOMEN WITH THE PATHOLOGICAL LEVEL OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES WITH GESTOSIS

The results of the study of the influence of the pathological levels of antiphospholipid antibodies on the system of hemostasis in pregnant women with the hestosis are represented.

The clinic-laboratory inspections were carried out in I, II and III trimesters of the pregnancy of 28 pregnant women with the physiological course of pregnancy and 70 pregnant women with gestosis of a different degree of severity. By the hemostasiologic researches the increasing hypercoagulation in a plasma part, the activation of the aggregate activity of the thrombocytes and the increase of markers levels of the thrombophilia were detected. The increasing thrombophilia condition of the system of hemostasis results in the increase of symptoms of the gestosis severity. Considering the presence of APA as the acquired thrombophilia, it is necessary to carry out the researches on the presence of APA and the latent thrombophilia with the manifestation of the first gestosis symptoms. In case of the detection of APA it is necessary to carry out therapy correcting the system of hemostasis.

Key words: gestosis, antiphospholipid antibodies, thrombophilia.

УДК 616.12-008.331.1-06:661-008.9]-074-092.9

С. А. Тихонова, канд. мед. наук

СТАН ЛІПІДНОГО СПЕКТРА ПЛАЗМИ ТА ЕРИТРОЦИТІВ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЮ ДИСТОНІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД УСПАДКОВАНОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Одеський державний медичний університет

На XXV конгресі Європейського кардіологічного товариства (2003) була оголошена третя редакція Європейських рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ). Фактори ризику (ФР) різних уражень судинного русла є практично ідентичними. Основою їх розвитку є атеросклероз. Сьогодні акцент основних завдань кардіології переміщується у бік діагностики ССЗ на найбільш ранніх стадіях і виявлення ФР, оскільки профілактичне втручання дозволить досягнути більш переконливого ефекту і є фармако-

економічно більш обґрунтованим та корисним фактором. Перевага надається саме профілактиці, оскільки можливості підвищення ефективності лікування, які існують сьогодні, практично вичерпані. Глобально змінити ситуацію можна, лише впливаючи на ФР на етапі профілактики ССЗ [1].

Підвищення артеріального тиску (АТ) є розповсюдженим захворюванням і найбільш вірогідним ФР атеросклерозу. Гіпертонічна хвороба (ГХ), як правило, супроводжується порушеннями метаболізму: гіперліпідемією, гіперінсулін-

емією та надлишковим депонуванням ліпідів адипоцитами [2]. Першопричина первинної гіпертензії тісно пов'язана зі змінами функцій клітинних мембран щодо регуляції концентрації вільного цитоплазматичного Ca^{2+} та трансмембранного перенесення моновалентних катіонів (K^+ і Na^+) [3]. Порушення структури та функції клітинних мембран можуть бути спричинені змінами складу ліпідів мембрани: фосфоліпідів (ФЛ), збільшенням у ній холестерину (ХС), ушкодженням транспорту в клітині жирних кислот [2; 4]. Пору-

шення обміну тригліцеридів (ТГ) та ХС розцінюють як фактори, що, з одного боку, передують розвитку ГХ, а, з другого, — що підтримують підвищення АТ [4]. Водночас повне уявлення щодо ролі порушення обміну ліпідів у становленні ГХ сьогодні відсутнє, як і дані про особливості ліпідного обміну в осіб молодого віку з успадкованою схильністю до ГХ (УСГХ). У підлітків та осіб молодого віку нейроциркуляторна дистонія гіпертензивного типу (НЦД) в 15–20 % випадків переходить у ГХ, але механізми формування гіпертензивного фенотипу в цієї категорії пацієнтів залишаються недостатньо вивченими [5; 8].

Мета нашого дослідження — вивчення ліпідного спектра плазми крові та еритроцитів у осіб молодого віку з НЦД залежно від УСГХ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 55 чоловіків віком від 16 до 30 років з НЦД гіпертензивного типу. Діагноз НЦД визначали після фізикального та лабораторно-інструментального обстеження з використанням діагностичних критеріїв за В. І. Маколкіним [5]. У всіх обстежених було виключено симптоматичний характер підвищення АТ. Пацієнти були розподілені на дві однакові за віком, вагою, зростом, рівнями АТ (за даними добового моніторингування) та тривалістю захворювання групи. До 1-ї групи увійшло 30 пацієнтів (середній вік $21,9 \pm 3,3$), які мали двох та більше родичів першого ступеня спорідненості з ГХ, до 2-ї групи — 25 осіб (середній вік $20,6 \pm 2,7$) без УСГХ. Хворі обох груп не отримували медикаментозного лікування на час обстеження. Контрольну групу становили 30 практично здорових чоловіків молодого віку (від 19 до 30 років), які не мали родичів, хворих на ГХ та інші ССЗ.

Спектр ліпідів плазми та еритроцитів вивчали методом тонкошарової хроматографії [6; 7]. Розподіл ліпідів на класи виконували в системі розчинів н-гексан — діетиловий ефір — льодяна оцтова кислота в об'ємному співвідношенні 80:20:2. Кількісний аналіз денситограми виконували після попереднього калібрування за показаннями: вільний холестерин (ХС_в), лецитин, триолеїн, арахідонова кислота. Розраховували відсоток вмісту фракцій ХС_в, ФЛ, вільних жирних кислот (ВЖК), ТГ та ефірів ХС (ЕХС) [7].

Отримані результати обчислювали методом варіаційної статистики з використанням програми Microsoft Excel. Дані наведені у вигляді середнього значення (М) та стандартного відхилення ($\pm m$), вірогідність відмінностей між показниками обчислювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Зміни ліпідного спектра плазми у пацієнтів з НЦД (у 1 та 2-й групах) порівняно зі здоровими носили односпрямований характер. Визначене вірогідне зменшення вмісту ФЛ та ВЖК у плазмі крові пацієнтів із НЦД в обох групах порівняно з контрольною групою. Вміст ВЖК найбільш значуще знижувався в 1-й групі хворих (НЦД з УСГХ) порівняно з 2-ю групою (НЦД без УСГХ). Також визначалося вірогідне зниження відсоткового вмісту ФЛ, ВЖК та ТГ відносно загального вмісту ліпідів у плазмі порівняно з даними у практично здорових осіб (табл. 1).

Однією із суттєвих особливостей метаболізму ліпідів є здатність до утворення перекисів, постійним субстратом яких виступають ВЖК та ФЛ [2; 4]. Можна припустити, що значне зниження вмісту ВЖК та ФЛ у крові пацієнтів з УСГХ пов'язане з окисненням

ненасичених жирних кислот, які входять до складу даних сполук, передусім у процесах перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Відомо, що різноманітні стресові впливи призводять до вичерпання захисних адаптаційних ресурсів організму та виникнення метаболічних порушень, в тому числі активації ПОЛ. Прискорене використання жирних кислот у процесах окислення та пероксидації призводить до зменшення вмісту ФЛ та ВЖК і, відповідно, зниження відношення ФЛ/ХС [4; 9].

Збільшення вмісту ХС_в у плазмі зумовлює приріст співвідношення ХС_в/ФЛ в обстежених обох груп з найбільшими його значеннями у пацієнтів з УСГХ (1-ша група). Особливо збільшувався вміст етерифікованих форм ХС (ЕХС), що беруть участь у процесах розвитку атеросклерозу [4; 9; 10]. Отримані результати узгоджуються з даними деяких авторів про те, що зниження рівнів ВЖК та порушення в обміні ХС і ФЛ у плазмі крові у дітей з артеріальною гіпертензією (АГ) та граничними станами (НЦД гіпертензивного типу) є генетично детермінованими з високим коефіцієнтом успадкування [8]. Цими авторами також встановлено, що діти з НЦД із родин з АГ мають зниження рівня ФЛ у плазмі крові. Фосфатидилхолін є основним постачальником холіну — попередника ацетилхоліну. У дітей зі зниженням рівня ФЛ відмічалася УСГХ по лінії матері й гіперкінетична форма НЦД та АГ [8]. Автори [8] припускають, що визначені зміни в ліпідному спектрі плазми у дітей з НЦД можна виділити в окремий ФР розвитку у них атеросклерозу, який супроводжується підвищенням АТ.

У хворих з НЦД в обох групах визначалося зниження загального вмісту ліпідів у еритроцитах порівняно зі здоровими пацієнтами, а відсотковий

Ліпідний склад плазми крові у хворих
на нейроциркуляторну дистонію молодого віку

Показник	Здорові, n = 30	1-ша група — НЦД з УСГХ, n = 30	2-га група — НЦД без УСГХ, n = 25
ФЛ, ммоль/л	1,92±0,12	0,95±0,22*	0,94±0,38*
ХС _в , ммоль/л	1,64±0,19	3,91±0,46*	3,08±0,30*
ВЖК, ммоль/л	1,03±0,23	0,16±0,05*	0,70±0,24**
ТГ, ммоль/л	1,81±0,51	1,03±0,12	1,17±0,13
ЕХС, ммоль/л	0,89±0,12	4,66±0,96*	4,40±0,37*
ХС _в /ФЛ	0,899±0,140	4,11±0,06*	3,28±0,79*
ФЛ, %	26,3±1,6	8,9±1,2*	9,1±2,7*
ХС _в , %	22,5±2,6	36,5±2,6*	36,8±2,1*
ВЖК, %	14,1±3,2	1,50±0,03*	6,8±1,7**
ТГ, %	24,8±6,9	9,6±0,1*	11,4±0,9**
ЕХС, %	12,3±1,7	43,5±0,3*	42,7±0,26*

Примітка. У табл. 1 і 2: * — вірогідність відмінностей порівняно зі здоровими при $P < 0,05$; ** — вірогідність відмінностей між 1-ю і 2-ю групами при $P < 0,05$.

Таблиця 2

Ліпідний склад еритроцитів у хворих
на нейроциркуляторну дистонію молодого віку

Показник	Здорові, n = 30	1-ша група — НЦД з УСГХ, n = 30	2-га група — НЦД без УСГХ, n = 25
ФЛ, ммоль/л	14,70±1,19	1,43±0,16*	1,23±0,15*
ХС _в , ммоль/л	10,30±0,95	**3,96±0,34*	2,66±0,40*
ВЖК, ммоль/л	1,83±0,44	0,39±0,05*	0,39±0,12*
ТГ, ммоль/л	3,74±1,38	0,87±0,12	0,65±0,18*
ЕХС, ммоль/л	3,23±1,09	6,35±1,26	3,50±1,08
ХС _в /ФЛ	0,701±0,500	**2,77±0,12*	2,16±0,26*
ФЛ, %	43,5±1,2	11,0±1,2*	14,6±1,8*
ХС _в , %	30,5±0,9	30,5±2,6	31,6±4,8
ВЖК, %	5,40±0,44	3,0±0,4*	4,6±1,4
ТГ, %	11,1±1,4	6,7±1,9	7,7±4,6
ЕХС, %	10,0±3,2	48,8±9,7*	41,5±2,7*

вміст ВЖК в еритроцитах у хворих 1-ї групи був вірогідно найменшим. Зменшення вмісту в еритроцитах основних ліпідних компонентів: ФЛ, ТГ, ВЖК та ХС_в дозволяє зробити припущення про значні витрати як цих ліпідних компонентів, так і ХС_в у катаболічних процесах на фоні зниження активності синтезу відповідних сполук. Певне зменшення вмісту ХС_в можна пов'язати також з інтенсивним використанням ХС на синтез гормонів кори надниркових залоз: глюко- та мінералокортикоїдів, які необхідні для адаптації до перебудови гемодинаміки при становленні підвищення АТ. Збільшення вмісту цих гормонів у щурів з успадкованою стресіндукованою гіпертензією було підтверджено у роботах деяких авторів [3; 4]. Зменшення ХС також супроводжується зменшенням чутливості гладеньких м'язів судин до дії катехоламінів. Цей пристосувальний механізм було продемонстровано як у клініці, так і в експерименті [9]. Зменшення вмісту ХС_в, а не підвищення даної фракції, може бути найбільш ранньою біохімічною ознакою атеросклерозу, що не залежить від віку [9; 10] (табл. 2).

У хворих першої групи з УСГХ вміст ХС_в та значення співвідношення ХС_в/ФЛ вірогідно перевищували показники у хворих з НЦД без УСГХ (2-га група). Відомо, що ушкодження мембран є важливим етапом патогенезу стресової патології. Зміни спрямованості й інтенсивності перебігу процесів обміну ліпідних сполук — ліполіз та ліпогенез — відтворюються у складі ліпідних компонентів клітинних мембран організму, що також веде до порушеного функціонального стану мембран [3]. Найменший вміст ВЖК і ФЛ при збільшенні ЕХС визначений у пацієнтів першої групи з УСГХ (1-ша група), що може

бути свідченням активації процесів ліполізу [10].

Збільшення співвідношення ХС_в/ФЛ змінює активність Na-, K-АТФази та Са-АТФази, зменшує вміст води й підвищує мікров'язкість мембран еритроцитів та зв'язування ними Са²⁺. Чим менше мембрана зв'язує Са²⁺, тим більше кальцію надходить у клітину і тим вищий АТ [2–4; 9].

Підвищення активності Na-, K-АТФази також асоціюється з порушенням обміну та транспорту ВЖК і ФЛ. Ушкоджений транспорт ВЖК підвищує рівень Na в цитозолі, а АТ не-

гативно корелює з його виведенням із клітин [2; 4; 7].

Висновки

Таким чином, зміни в концентраціях ХС_в, ВЖК, ФЛ та збільшення співвідношення ХС_в/ФЛ у плазмі та еритроцитах хворих НЦД з УСГХ порівняно з аналогічними показниками у здорових осіб та у пацієнтів з НЦД без УСГХ можливо відображають як генотипічну, так і фенотипічну перебудову ліпідного обміну в період становлення гіпертонічної хвороби.

Перспективним є подальше вивчення регуляції ліпідного

обміну в осіб молодого віку з УСГХ різними гормонами, оцінка прогностичної значущості визначених змін щодо термінів і механізмів розвитку ГХ, а також розробки методів первинної профілактики прогресування як ГХ, так і атеросклерозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Жаринов О. И.* К вопросу о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // *Здоров'я України.* — 2003. — № 18 (79). — С. 14.

2. *Титов В. Н.* Нарушение транспорта в клетки насыщенных жирных кислот в патогенезе эссенциальной ги-

пертонии (обзор литературы) // *Клин. лаб. диагностика.* — 1999. — № 2. — С. 3-9.

3. *Постнов Ю. В.* К истокам первичной гипертензии: подход с позиций биоэнергетики // *Кардиология.* — 1998. — № 12. — С. 41-48.

4. *Особенности* липидного обмена при наследственной, стресс-индуцированной артериальной гипертензии / *А. В. Ефремов, А. Р. Антонов, Ю. В. Начаров и др.* // *Клин. лаб. диагностика.* — 2000. — № 2. — С. 14-16.

5. *Маколкин В. И., Аббакумов С. А., Сапожникова А. А.* Нейроциркуляторная дистония. — Чебоксары, 1995. — 250 с.

6. *Кейтс М.* Техника липидологии. — М.: Медицина, 1976. — 320 с.

7. *Курыта А. В., Недзвецкий В. С.* Полипептидный и липидный состав мембран эритроцитов у пациентов с гипертензивной болезнью с различной активностью Na^+/K^+ -АТФазы // *Укр. мед. часопис.* — 1999. — № 3 (11). — V/VI. — С. 138-141.

8. *Беляева Л. М., Хрусталева Е. К.* Функциональные заболевания сердечно-сосудистой системы у детей. — Мн.: Амалфея, 2000. — 208 с.

9. *Титков Ю. С., Ковалев Ю. П.* Артериальная гипертензия (Актуальные вопросы патогенеза и терапии). — СПб., 1995. — С. 161-169.

10. *Фридлянд Л. М., Глезер Н. М.* О некоторых биохимических признаках атеросклероза // *Врач. дело.* — 1974. — № 3. — С. 24-27.

УДК 616.12-008.331.1-06:661-008.9]-074-092.9

С. А. Тихонова

СТАН ЛІПІДНОГО СПЕКТРА ПЛАЗМИ ТА ЕРИТРОЦИТІВ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЮ ДИСТОНІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД УСПАДКОВАНОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Обстежено 55 чоловіків з нейроциркуляторною дистонією (НЦД) гіпертензивного типу від 16 до 30 років з метою вивчення залежності ліпідного спектра плазми та еритроцитів від успадкованої схильності до гіпертонічної хвороби (УСГХ) в осіб молодого віку. Встановлено різницю в концентраціях вільного холестерину ($ХС_v$), вільних жирних кислот (ВЖК), фосфоліпідів (ФЛ) та збільшення співвідношення $ХС_v/ФЛ$ у плазмі та еритроцитах хворих на НЦД із УСГХ порівняно з аналогічними показниками у здорових осіб та пацієнтів з НЦД без УСГХ. Ці зміни можливо відображують як генотипічну, так і фенотипічну перебудову ліпідного обміну в період становлення гіпертонічної хвороби.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, нейроциркуляторна дистонія, ліпіди, спадковість, молодий вік.

UDC 616.12-008.331.1-06:661-008.9]-074-092.9

S. A. Tikhonova

PLASMA AND ERYTHROCYTE LIPID PROFILE IN THE YOUNG PATIENTS WITH NEUROCIRCULATORY DISTONY IN DEPENDENCE ON HEREDITARY PREDISPOSITION TO ESSENTIAL HYPERTENSION

To study a dependence on lipid profile in plasma and erythrocytes and hereditary predisposition to essential hypertension (HPEH) 55 young patients with neurocirculatory distony (NCD) by hypertensive type (from 16 to 30 years) were observed. It was revealed the changes in concentration of cholesterol, fatty acids and phospholipids and increasing of relation of cholesterol/phospholipids in plasma and erythrocytes in the patients with NCD and (HPEH) in comparison with the same signs in the healthy males and in the patients with NCD without HPEH. It might show genotypic and phenotypic changes in lipid metabolism during development of essential hypertension.

Key words: essential hypertension, neurocirculatory distony, lipids, heredity, young age.

УДК 616.12-008.46-053.9

Л. А. Ковалевська, канд. мед. наук

ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПЛАЗМИ ТА ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ НА ФОНІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ПОХИЛОГО ВІКУ

Одеський державний медичний університет

У минулому сторіччі було запропоновано, як мінімум, кілька десятків гіпотез, що пояснювали походження та прогресування атеросклеротичного процесу (ушкодження ендотелію; імунозапальна актива-

ція; інфекційна гіпотеза та ін.). Але жодна з них не є загально-визнаною і доведеною.

Численні експериментальні, епідеміологічні, клінічні дослідження, проведені протягом останніх 50 років, не залиша-

ють сумнівів щодо впливу порушень ліпідного спектра крові на розвиток атеросклерозу, захворюваність та смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС). Найбільш вагомими аргументами на користь холестерини-

нової теорії атеросклерозу одержані порівняно недавно. В останніх дослідженнях доведено зворотний розвиток атеросклерозу вінцевих судин і його клінічних проявів під впливом ліпідознижувальної терапії. Серед цих досліджень виділяється Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), що показало, що під впливом терапії симвастатином протягом 5 років коронарна смертність у хворих на ІХС знизилася на 42 % [1].

Стає очевидним, що ліпідознижувальна терапія виправдана не тільки у хворих на ІХС з високою гіперхолестеринемією і високим загальним рівнем ризику, але й у хворих з помірно підвищеним і навіть «нормальним» рівнем холестерину (ХС) [2].

Є головні діючі вказівки щодо діагностики та лікування гіперліпідемії:

— дві Доповіді комітету експертів Національної освітньої програми США по ХС;

— «Вказівки Європейської спілки атеросклерозу по профілактиці ІХС»;

— Рекомендації Другої об'єднаної робочої групи експертів Європейської спілки кардіологів, Європейської спілки атеросклерозу та Європейської спілки гіпертонії по профілактиці ІХС від 1998 р.

У них представлено основу концепції «цільової профілактики (*targeted prevention*)» — оцінку багатофакторного статусу ризику пацієнта, в тому числі великих немодифікованих та модифікованих факторів ризику атеросклерозу (вік, стать, спадковий анамнез: випадки інфаркту або раптової смерті; наявність гіпертонічної хвороби (ГХ), цукрового діабету, куріння) та рівня ліпідемії (ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) $\geq 4,1$ ммоль/л та ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) $< 0,9$ ммоль/л).

Відмінності у діючих практичних вказівках — це вели-

чини, до яких слід знижувати рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові: до 2,6 ммоль/л та менше (американська модель) або до 3,0 ммоль/л та менше (європейська модель) — головним чином обумовлені тим, що нижній рівень безпечного і необхідного зниження ХС у рамках лікування і профілактики ІХС ще до кінця не встановлений. Нормальний рівень загального холестерину (зХС) та ХС ЛПНЩ не виключає ризику розвитку атеросклерозу [2].

Безперечно, для визначення атерогенності крові, а також максимального зниження рівня ХС необхідні більш детальні визначення ліпідного складу крові. Все це і є основою для вивчення ліпідного спектра плазми крові та еритроцитів у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН), обумовлену ІХС та ГХ похилого віку.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 62 особи з ХСН II–IV функціональних класів (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (НУНА) на фоні ІХС, стенокардії напруження II–IV ФК та ГХ. М'яка та помірна артеріальна гіпертензія (АГ) відмічена у 40 хворих, у решті випадків артеріальний тиск був у межах норми. Середній вік хворих становив $73 \pm 4,2$ року.

Хворих було розподілено на дві групи: 1-ша (n=21) — пацієнти з ХСН II ФК на фоні ІХС. Стенокардії напруження, II–III ФК та м'якої АГ. У 61,9 % (13 пацієнтів) в анамнезі був перенесений інфаркт міокарда (ІМ), у 28,6 % (6 пацієнтів) — два ІМ.

Друга група (n=19) — хворі з ХСН III–IV ФК на фоні ІХС. Стенокардії напруження III–IV ФК та помірної АГ. У цій групі у 38,6 % (7 пацієнтів) мав місце перенесений ІМ, у 31,6 % (6 пацієнтів) — два ІМ. У всіх пацієнтів ІМ були перенесені більше року тому.

Критерії виключення: повторний ІМ; не Q-інфаркт; клапанні вади серця; в анамнезі — перенесені операції на серці; інсульт — менше ніж півроку тому; супровідні злоякісні новоутворення; цукровий діабет; тиреотоксикоз; тяжкі форми подагри; системні захворювання легенів; захворювання нирок. Усім хворим призначали нітрати, аспекард, статини, високоселективні β -блокатори при відсутності протипоказань; інгібітори АПФ, деяким пацієнтам — верошпірон, дигоксин, фуросемід, препарати калію, кандесар.

Контрольну групу становили 22 хворих на ІХС. Стенокардія напруження I–II ФК, порівнюваних за віком з представленими групами без клінічних та інструментальних ознак ХСН.

Спектр ліпідів плазми та мембран еритроцитів вивчали методом тонкошарової хроматографії [3]. Розподіл ліпідів на класи виконували в системі розчинників Н-гександіетилової ефір-льодяної оцтової кислоти в об'ємному співвідношенні 80:20:2. Кількісний аналіз денситограми проводили після попереднього калібрування за показаннями: вільний холестерин (ХС_в), лецитин, тріолеїн, арахідонова кислота. Розраховували вміст фракцій ХС_в, фосfolіпідів (ФЛ), вільних жирних кислот (ВЖК), тригліцеридів (ТГ) та ефірів ХС (ЕХС) [3].

Одержані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням програми Microsoft Excel. Дані представляли у вигляді середнього значення (M) і стандартного відхилення ($\pm m$), розраховували вірогідність відмінностей за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчаючи зміни ліпідного спектра плазми: ФЛ, ВЖК, ТГ у хворих на ХСН у двох гру-

пах порівняно з контролем, відмітили їх однонаправлений характер. Виявлено вірогідне зниження вмісту зазначених показників не тільки порівняно з групою контролю, але й порівняно з 1-ю (ХСН ПФК) та 2-ю (ХСН III–IV ФК) групами (табл. 1).

Відомо, що постійним субстратом утворення перекисів у процесі метаболізму ліпідів виступають ВЖК та ФЛ. Можливо, що таке значне зменшення зазначених субстратів у крові хворих на ХСН пов'язане з окисненням ненасичених жирних кислот, що входять до складу ВЖК та ФЛ, перш за все, у процесах перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) на фоні вичерпання захисних ресурсів організму. Відповідно знижується і співвідношення

фосфоліпіди/вільний холестерин: цей показник нижчий у 1-й групі на 80 %, а в 2-й — на 66,4 % порівняно з групою контролю.

Окрім збільшення вмісту ХС_в у двох групах, більше вираженого у 2-й групі, відмічено значне переважання вмісту етерифікованих форм холестерину (ЕХ), що беруть участь у розвитку атеросклерозу в стінках артерій. Гістохімічні ультраструктурні дослідження показали, що ці ліпіди акумулюються в цитоплазмі так званих «пінистих клітин» [4].

Таким чином, поява масивних включень ЕХС у цитоплазмі «пінистих клітин» є своєрідним маркером розвитку атеросклеротичного процесу.

Сьогодні встановлено, що в плазмі крові хворих циркулю-

ють ремнанти, збагачені ТГ, що розглядаються як продукти неповного розщеплення збільшеного вмісту хіломікронів і ліпопротеїдів дуже низької густини. Ремнанти мають здатність проникати в субендотеліальний шар артерій еластичного типу [5].

Отже, можна зробити висновок, що будь-яка гіпотригліцеридемія, а також, можливо, і нормотригліцеридемія не повинні розглядатися як «безневинні», оскільки в обстеженої категорії пацієнтів, безперечно, має місце дисфункція ендотелію судин.

У хворих на ХСН в обох групах в еритроцитах (табл. 2) спостерігалось вірогідне зниження основних ліпідних компонентів: ФЛ, ТГ, ВЖК, ХС_в, а також ЕХС не лише порівняно з групою контролю, але й між 1-ю та 2-ю групами. Це дозволяє висловити припущення про особливу «напруженість» ліпідного обміну, можливо, зумовлену значними витратами ліпідних компонентів у катаболічних процесах. Деякі автори [6] розглядають специфічність атеросклеротичного процесу, передусім, як результат дефіциту в клітинах есенціальних поліненасичених жирних кислот (ЕПНеЖК): в умовах дефіциту ω-3 та ω-6 ЕПНеЖК клітини, адаптуючись, синтезують ω-9-поліненасичені жирні кислоти з подальшим формуванням лейкотрієнів з вираженими прозапальними властивостями. Останні відмічені і в ліпопротеїнів дуже низької густини, у ремнантних частинках та хіломікронів [7].

Не виключаються порушення 2 процесів: поглинання ліпопротеїнами високої густини вільного холестерину та його етерифікація [8].

Останню каталізує фермент лецитинхолестеролацилтрансфераза за участю апопротеїну А-1. Патологію цих процесів сьогодні розглядають як полігенну первинну аномалію метаболізму ліпідів [8].

Таблиця 1

Показники ліпідного обміну в плазмі крові у хворих на хронічну серцеву недостатність

Показники	Група контролю, n=22	1-ша група, n=21	2-га група, n=19
Фосфоліпіди, ммоль/л	1,49±0,14	*0,40±0,07	*0,61±0,21*
Вільний холестерин, ммоль/л	1,34±0,19	*4,44±0,36	*4,92±0,67*
Вільні жирні кислоти, ммоль/л	1,03±0,23	*0,19±0,07	*0,32±0,11*
Тригліцериди, ммоль/л	1,81±0,51	*0,60±0,08	*1,08±0,18*
Ефіри холестерину, ммоль/л	0,89±0,12	*2,70±0,39	*3,70±0,42**
Фосфоліпіди/вільний холестерин	1,1	0,22	0,37

Примітка. У табл. 1, 2: * — вірогідні відмінності (P≤0,05–0,001) порівняно з контрольною групою; ** — між 1-ю та 2-ю групами.

Таблиця 2

Показники ліпідного обміну в еритроцитах у хворих на хронічну серцеву недостатність

Показники	Група контролю, n=22	1-ша група, n=21	2-га група, n=19
Фосфоліпіди, ммоль/л	2,59±0,32	*0,28±0,18	*0,06±0,02*
Вільний холестерин, ммоль/л	4,52±0,43	*1,31±0,17	*1,43±0,31*
Вільні жирні кислоти, ммоль/л	0,35±0,09	*0,09±0,04	*0,11±0,04*
Тригліцериди, ммоль/л	0,58±0,09	*0,31±0,08	*0,33±0,06*
Ефіри холестерину, ммоль/л	1,98±0,42	*1,18±0,36	*1,52±0,30**
Фосфоліпіди/вільний холестерин	0,57	0,26	0,17

Зниження вмісту ХС_В, а не його підвищення, може виступати в ролі найбільш ранньої біохімічної ознаки атеросклерозу, незалежної від віку [9].

У літературі, в клініці та експерименті продемонстровано ще один механізм зниження холестерину [10], можливо, пов'язаний з підвищеним використанням ХС на синтез гормонів кори надниркових залоз: глюко- та мінералокортикоїдів, необхідних для адаптаційних гемодинамічних процесів. Крім того, зниження ХС супроводжувалося зниженням чутливості гладком'язових клітин судин до катехоламінів.

Висновки

1. Зниження вмісту ФЛ, ВЖК, ТГ, відповідно співвідношення фосфоліпідів/вільний холестерин у плазмі та еритроцитах у хворих на ХСН II–IV ФК, можливо, пов'язані з особливою «напруженістю» ліпідного обміну, посиленням катаболічних процесів.

2. Знижений рівень вільного холестерину в еритроцитах у

всіх хворих на ХСН не виключає ризику прогресування атеросклерозу.

3. Залишається перспективним вивчення регуляції ліпідного обміну різними гормонами у хворих на ХСН, оцінка прогностичної значущості виявлених змін у відношенні специфічності атерогенезу, своєчасного лікування і визначення прогнозу захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Dyslipidemia and coronary heart disease* // The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. — 3-rd ed. — N. Y.: ILIB, 2003. — P. 242.

2. *Relationship between plasma LDL concentration during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events trial* / F. M. Sacks, L. A. Moye, B. R. Davis et al. // *Circulation*. — 1998. — Vol. 97. — P. 1446-1452.

3. *Курята Л. В., Незвецький В. С.* Полипептидный и минеральный состав мембран эритроцитов у пациентов с гипертонической болезнью с различной активностью Na⁺/K⁺ АТФазы // *Укр. мед. часопис*. — 1999. — № 3 (11). — V/VI. — С. 138-141.

4. *Yla-Hetuala S.* Biochemistry of the arterial wall in developing athero-

sclerosis // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1991. — Vol. 623. — P. 40-59.

5. *Литовецкий Б. М.* О бессимптомных и манифестных формах гипертриглицеридемии с нормальным и повышенным содержанием холестерина крови // *Кардиология*. — 2003. — Т. 43, № 8. — С. 58-59.

6. *Титов В. Н., Кухарчук В. В.* Дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот как основа патогенеза атеросклероза // *Международ. мед. журнал*. — 2001. — № 2. — С. 19-28.

7. *Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome* / A. Festa, R. Dagostino, G. Howard et al. / *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)* // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102. — P. 42-47.

8. *Зильва Дж. Ф., Пэннелл П. Р.* Клиническая химия в диагностике и лечении. — М.: Медицина, 1998. — С. 241-259.

9. *Фридлянд Л. М., Глезер Н. М.* О некоторых биохимических принципах атеросклероза // *Врач. дело*. — 1974. — № 3. — С. 24-27.

10. *Титков Ю. С., Ковалев Ю. Р.* Артериальная гипертензия (Актуальные вопросы патогенеза и терапии). — СПб., 1995. — С. 161-169.

УДК 616.12-008.46-053.9

Л. А. Ковалевська

ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПЛАЗМИ ТА ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ НА ФОНІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ПОХИЛОГО ВІКУ

Обстежено 62 особи похилого віку з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) II–IV функціональних класів за класифікацією NYHA на фоні ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби. Виявлено зниження концентрації ліпідних компонентів: фосфоліпідів, вільних жирних кислот, тригліцеридів у плазмі та еритроцитах хворих на ХСН, яке, можливо, зумовлене посиленням катаболічних процесів.

Знижений рівень вільного холестерину в еритроцитах усіх хворих може стати ранньою ознакою атеросклерозу.

Перспективним напрямком є вивчення регуляції ліпідного обміну різними гормонами у хворих на ХСН та оцінка прогностичної значущості виявлених змін.

Ключові слова: ліпідний обмін, плазма, еритроцити, хронічна серцева недостатність, пацієнти похилого віку.

UDC 616.12-008.46-053.9

L. A. Kovalevska

THE LIPID METABOLISM DISTURBANCES IN PLASMA AND ERYTHROCYTES IN THE GERIATRIC PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE DUE TO ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

We have examined 62 heriatric men with chronic heart failure (CHF) II–IV functional classes according to NYHA classification due to ischemic heart disease and arterial hypertension. The decrease of concentration of the lipids components: phospholipids, free lipids acids and 3-glycerids in plasma and erythrocytes of the patients with CHF, which probably limit by intensification of catabolic processes. The decreased level of free cholesterol in erythrocytes in all patients may become an early sign of the atherosclerosis. The study of regulation in lipid metabolism with different hormones in patients with CHF and mark of prognostic meaning of these changings in the perspective direction now.

Key words: lipid metabolism, plasma, erythrocytes, chronic heart failure, geriatric patients.

ВПЛИВ ЛІПІДНОГО СПЕКТРА НА ВЕЛИЧИНУ ЕЛЕКТРИЧНОГО ЗАРЯДУ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ

*Одеський державний медичний університет,
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова*

Відомо, що ліпіди атеросклеротичних уражень на стадії фіброзної бляшки при температурі внутрішнього середовища організму перебувають у рідинно-кристалічному стані [1; 2]. Рідинно-кристалічні утворення інтими та підінтимального простору ідентифіковані як багатокомпонентні суміші, які містять вільний холестерин та його ефіри (ВХС, ЕХС) (80 %), фосфоліпіди (ФЛ) (20 %) та невелику кількість вільних жирних кислот (ВЖК) [3–5]. Існування фазових станів у внутрішній оболонці артерій, уражених атеросклерозом, було підтверджено дослідженням свіжих атеросклеротичних уражень людини [2; 6]. Рідинно-кристалічні ліпіди вважаються сегнетоелектриками, тобто вони здатні до спонтанної поляризації та самоорганізації дипольних молекул [7; 8].

Метою нашого дослідження був розрахунок величини електричного заряду ліпідних ядер атеросклеротичних уражень.

Матеріали та методи дослідження

У 33 хворих на атеросклероз чоловіків віком 47–65 років методом вольт-фарадних характеристик (ВФХ) досліджували поверхневу й об'ємну концентрацію активних електрично заряджених центрів

препаратів інтимальної оболонки артерій. Також досліджували ліпідний спектр атеросклеротичних уражень. Фрагменти артерій нижніх кінцівок одержували під час хірургічного втручання з приводу облітеруючого атеросклерозу. Вивчали тонкі зрізи стінок судин завтовшки 10 мкм, поміщені між провідними електродами. Електроди було виготовлено з накривних стікол з нанесеним прозорим провідним шаром оксиду індію й олова з питомим опором не більше 0,2 Ом·м.

За допомогою цифрового вимірювача індуктивності, ємності й опору типу Е7-8 на частоті 1000 Гц у діапазоні 0–5 В визначали ВФХ, які являють собою залежність електричної ємності зразка від прикладеної напруги. Величину електричного заряду розраховували як тангенс кута α — нахилу лінійної ділянки графіка залежності ємності зразка від зворотної напруги поля. Ліпідний спектр препаратів судинної стінки визначали методом тонкошарової хроматографії на пластинках “Silufol” UV-254 фірми “Chemapol”. Показники записували на відеоденситометрі «Телехром» (ФРН). Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням методів описової статистики з визначенням се-

редніх значень, стандартних відхилень, парного критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами гістологічного дослідження, вивчені фрагменти артерій знаходилися на стадії фіброзної бляшки. Проте частковий вміст ВХС та ЕХС, за даними тонкошарової хроматографії (табл. 1), відрізнялися. У 49 % хворих вміст ВХС та ЕХС становив більше 50 %. У 60,6 % хворих переважав частковий вміст ВХС, у 12,5 % цих хворих вміст його переважав 50 %. У 39,4 % хворих переважав частковий вміст ЕХС. Таким чином, фіброзні бляшки різних пацієнтів відрізнялися за частковим вмістом ВХС та ЕХС.

Графіки залежності електричної ємності зразків від прикладеної напруги електричного поля подані трьома основ-

Таблиця 1
Частковий вміст фракцій ліпідів у ділянках інтимальної оболонки артерій на стадії фіброзної бляшки, М±m

Показник	Частковий вміст, %
ФЛ	16,37±1,54
ВЖК	7,16±0,68
ТГ	20,43±2,58
ВХС	29,66±2,36
ЕХС	24,74±2,69

Величина електричного заряду до і після переключення

Тип кривої	I		II		III	
Величина заряду, 10^{-4} Кл	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
	$0,45 \pm 0,06^*$	$0,060 \pm 0,008^*$	$0,188 \pm 0,012^*$	$0,038 \pm 0,008^*$	$0,125 \pm 0,036^*$	$0,0005 \pm 0^*$
ВХС, %	$28,69 \pm 1,98$		$35,99 \pm 5,57$		$34,92 \pm 10,92$	
ЕХС, %	$26,49 \pm 3,04^*$		$8,35 \pm 1,19^{**}$		$34,36 \pm 7,44^{**}$	
ФЛ, %	$15,09 \pm 2,24$		$12,59 \pm 4,6$		$14,51 \pm 3,24$	
ТГ, %	$19,80 \pm 2,59^{**}$		$35,97 \pm 6,63^{**}$		$6,05 \pm 1,38^{**}$	
ВЖК, %	$6,61 \pm 0,76$		$4,56 \pm 0,56$		$5,26 \pm 0,93$	

Примітка. (+) — знак тангенса нахилу кута α ; (-) — знак тангенса нахилу кута α ; * — $P < 0,01$; ** — $P < 0,05$.

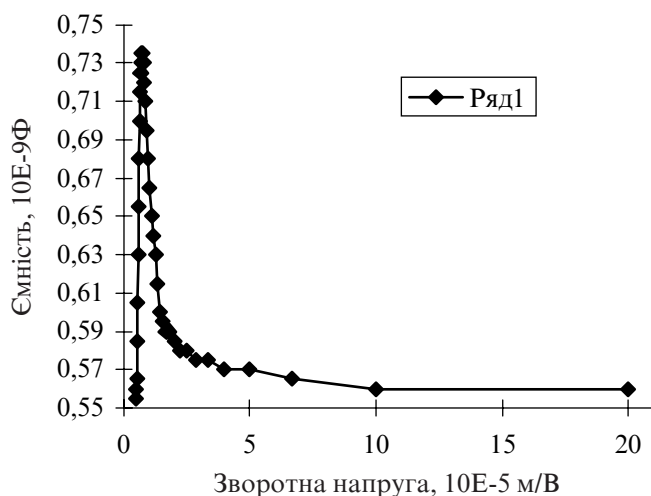


Рис. 1. Залежність ємності від зворотної напруги прикладеного електричного поля. Тип I

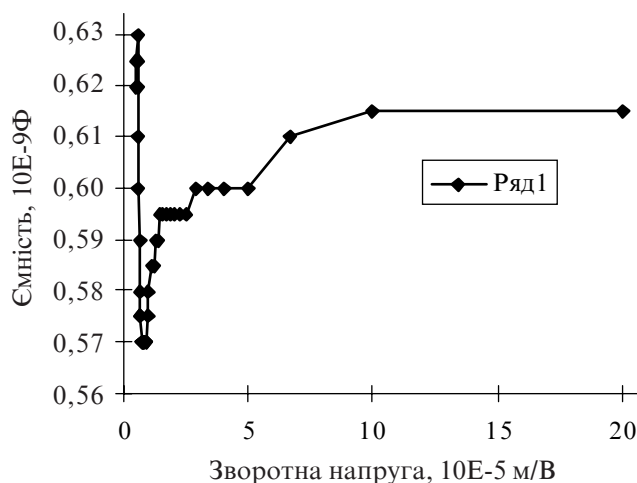


Рис. 2. Залежність ємності від зворотної напруги прикладеного електричного поля. Тип II

ними типами, які характеризуються різною величиною електричного заряду (табл. 2) та вірогідно різним частковим вмістом ЕХС та ТГ, тимчасом як вірогідної різниці в частковому вмісті ВХС не виявлено. У 67 % випадків після різкого наростання ємності відбулася зміна напрямлення росту кривої (рис. 1). У 15 % випадків криві мають дзеркально відбиту форму, а саме, точка максимуму трансформується в точку мінімуму (рис. 2). Останній тип кривих характеризується відсутністю точки зміни знака заряду. Найбільш імовірно, що при високому частковому вмісті ЕХС напруги електричного поля, які здатні

спричинити зміну знака заряду, знаходилися за межами розглянутого діапазону (рис. 3).

Аналіз кореляційної залежності між вмістом різних фракцій ліпідів та величиною електричного заряду, який накопичується на пластинах конденсатора (табл. 3), показав наявність прямої кореляційної залежності з високим ступенем вірогідності між частковим вмістом ЕХС та величиною електричного заряду до переключення. Слабкий ступінь кореляції існує також між частковим вмістом ТГ та ВЖК. Негативний слабкий кореляційний зв'язок існує також між частковим вмістом ВХС та величиною електричного заряду.

Рідинно-кристалічний стан є визначальним для величини діелектричної проникності. Відомо, що ВХС має незначну величину діелектричної проникності, але при вбудуванні кристалів ХС в рідинно-кристалічні ЕХС формується упорядкований стан, діелектрична проникність якого збільшується в багато разів [8; 9].

Висновки

Таким чином, атеросклеротична бляшка (її ліпідне ядро) здатна накопичувати електричний заряд, величина якого корелює практично з усіма складовими багатокomпонентної ліпідної суміші, проте найбільший зв'язок існує з частковим вмістом ЕХС.

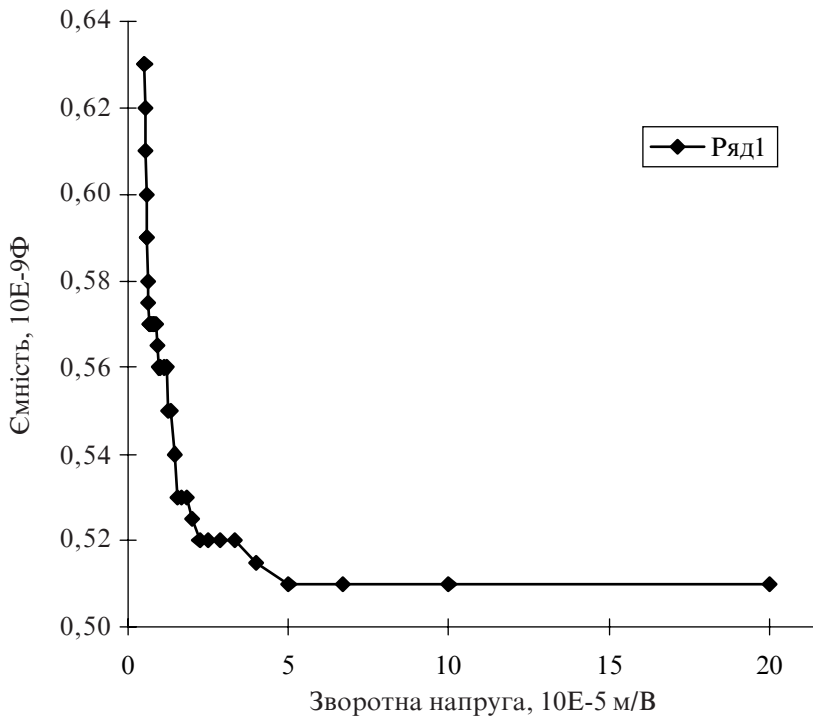


Рис. 3. Залежність ємності від зворотної напруги прикладеного електричного поля. Тип III

Таблиця 3

Коефіцієнти кореляційної залежності між вмістом різних фракцій ліпідів та величиною електричного заряду, який накопичується на пластинах конденсатора

ФЛ		ВХС		ЕХС		ВЖК		ТГ	
-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
-0,07	0,14	0,03	-0,3	0,44	0,14	0,29	0,3	0,3	0,008

Примітка. (+) — знак тангенса нахилу кута α ; (-) — знак тангенса нахилу кута α .

1. Мищ Р. И., Кононенко Е. В. Жидкие кристаллы (мезофазы) в организме человека // Архив патологии. — 1981. — № 7. — С. 3-12.

2. Поляков А. Е. Липиды, атеросклероз и тромбоз / Одес. гос. мед. ун-т МЗ Украины. — Одесса: АОЗТ ИРТЭНТТ, 1997. — 207 с.

3. Аболмасов А. Н. Состояние атеросклеротической бляшки и развитие острого коронарного синдрома // Укр. кардиолог. журнал. — 2001. — № 2. — С. 133-135.

4. Glass C. K., Witztum J. L. Atherosclerosis: the road ahead // Cell. — 2001. — Vol. 104. — P. 503-516.

5. Thompson G. R. Руководство по гиперлипидемии. — Белград: Merk & Co, 1991. — 255 p.

6. Ковальчук Л. І. Стан електричної поляризації рідинно-кристалічних ліпідів атеросклеротичних формувань // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 3. — С. 38-39.

7. Kornienko Y. K., Fedchuk O. P., Baryak E. M. Orientational self-organization in nematic thin film layer sandwiched between conducting isotropic substrates // Smart materials and structures. — 1998. — Vol. 7. — P. 894-898.

8. Riley K. F., Hobson M. P., Bence S. J. Mathematical methods for physics and engineering. — Cambridge: University Press, 2002. — 1232 p.

9. Поплавко Ю. М. Физика диэлектриков. — К.: Вища шк., 1980. — 398 с.

УДК 616.13.-004.6.-092:577.352.5

А. Є. Поляков, Л. І. Ковальчук, О. П. Федчук

ВПЛИВ ЛІПІДНОГО СПЕКТРА НА ВЕЛИЧИНУ ЕЛЕКТРИЧНОГО ЗАРЯДУ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ

Для визначення впливу ліпідного спектра атеросклеротичних уражень на величину електричного заряду, який накопичується на пластинах конденсатора, використували метод вольт-фарадних характеристик. Показано, що криві залежності електричної ємності зразків від прикладеної напруги електричного поля представлені трьома основними типами, які характеризуються різною величиною електричного заряду та вірогідною різницею між частковим вмістом ВХС і ЕХС. Кореляційний аналіз показав, що найбільший ступінь позитивної кореляційної залежності існує між величиною електричного заряду і частковим вмістом ЕХС. Таким чином, електричний заряд ліпідного ядра атеросклеротичної бляшки, в основному, залежить від часткового вмісту ЕХС.

Ключові слова: рідкокристалічні ліпіди, сегнетоелектричні властивості, електричний заряд.

UDC 616.13.-004.6.-092:577.352.5

A. Ye. Polyakov, L. I. Kovalchuk, O. P. Fedchuk

INFLUENCE OF THE LIPID SPECTRUM ON THE ELECTRIC CHARGE VALUE OF ATHEROSCLEROTIC LESIONS

It was shown that the lipids of human arterial walls under the temperature of the internal habitat of the organism are found to be in liquid-crystalline state and demonstrate ferroelectric properties. The scope of this study is the calculation of electric charge value of atherosclerotic lesions' lipid nucleus. The capacitance-voltage characteristics of arterial walls specimens were studied. The lipid spectrum was investigated by method of thin-layer chromatography. It was shown that atherosclerotic plates are distinguished by lengthwise content of cholesterol and its ethers. The abrupt change of C-V characteristics linear parts inclination was registered after their sharp growth in most cases. The maximum point was transformed to minimum point in the specimens with high level of cholesterol. The point of switch was absent in specimens with high level of cholesterol ethers in the range studied. It was revealed that electric charge value connect with lengthwise content of cholesterol ethers, but cholesterol enlarge the range of electric charge value.

Key words: liquid-crystalline lipids, ferroelectric properties, electric charge.

В. Ю. Гальчінська, канд. біол. наук,
 П. С. Семенових,
 К. А. Шеховцова, канд. біол. наук,
 А. Б. Шитова, канд. біол. наук

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ АТЕРОГЕННИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ НА МІГРАЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ МОНОЦИТІВ КРОВІ ЛЮДИНИ

Інститут терапії АМН України, Харків

Процеси, що призводять до функціональної і структурної дезорганізації моноцитів та перетворення їх у пінисті клітини, тісно пов'язані з утворенням модифікованих ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Однією з ланок патогенезу атеросклерозу є автоімунна модифікація ліпопротеїдів з подальшим утворенням імунних комплексів ЛПНЩ — антитіло, що мають яскраво виражені атерогенні властивості. У низці клінічних та експериментальних досліджень було виявлено зв'язок між присутністю в крові імунних комплексів ЛПНЩ — антитіло і розвитком атеросклерозу [1–3].

Існує припущення, що підвищення афінності рецепторів моноцитів до атерогенних імунних комплексів може бути однією з причин порушення моноцитарного кліренсу ліпідів при атеросклерозі. Друга причина може полягати в тому, що при взаємодії імунних комплексів зі специфічними рецепторами на моноцитах відбувається порушення функціонування систем вторинних месенджерів (циклічні нуклеотиди, похідні арахідонової кислоти, фосфоінозитидний обмін, іони Ca^{++}), що позначається як на метаболізмі клітин, так і на їх локомоторних функціях [4–6].

Мета нашої роботи полягала у вивченні особливостей специфічної міграції моноцитів крові людини у відповідь на атерогенні імунні комплек-

си в умовах *in vitro*. Дослідження виконані на первинній культурі моноцитів крові людини з використанням експериментальної моделі пінистої клітини [6].

Матеріали та методи дослідження

В експериментах використовувалася стабілізована 0,1%-м розчином ЕДТА кров 15 здорових донорів (чоловіки віком від 25 до 45 років). Моноцити з цільної крові виділяли шляхом градієнтного центрифугування за методом [7]. В експериментах використовували суспензію мононуклеарних клітин, що містила не менше 90 % живих моноцитів. Контроль життєздатності клітин здійснювався вітальним забарвленням моноцитів трипановим синім.

Імунні комплекси виділяли за методом [8] у хворих з коронарним атеросклерозом, тестували на вміст ліпопротеїдів та холестерину (ХС) і використовували у відповідних розведеннях від 5 до 100 мкг ХС/мл.

Моноцити культивували в поліетиленових пластикових планшетах з діаметром лунок $d=20$ мм, при концентрації моноцитів 1×10^6 клітин на лунку при температурі $37^\circ C$ в інкубаційній суміші, що складалася із середовища 199 з додаванням 20 ммоль/л НЕРЕС, сироваткового альбуміну бика (1 мг/мл), 10%-ї ембріональної сироватки теляти й антибіо-

тиків (200 мкг/мл стрептомицину і 100 Од/мл пеніциліну).

Для вивчення динаміки зміни рівня циклічного АМФ у моноцитах під впливом імунних комплексів клітини інкубували при $37^\circ C$ з відповідним агентом у вищеописаному інкубаційному середовищі без ембріональної сироватки теляти. Для пригнічення активності фосфодіестерази використовували ізобутилметилксантин (10^{-5} моль/л). Реакцію зупиняли додаванням в інкубаційне середовище 10%-ї трихлороцтової кислоти через різні проміжки часу (15, 30 с, 1, 2, 3, 5, 10, 15, 30, 60 і 120 хв). Циклічний АМФ екстрагували за методом [9] і визначали кількість, використовуючи набори для радіоізотопного тестування фірми “Amersham” (Велика Британія).

Для вивчення обміну фосфоінозитидів моноцити витримували протягом 42 год з 3H -міоінозитолом, потім інкубували з імунними комплексами і після припинення реакції наносили на колонки з Dowex ($Ag\ 1 \times 8$, 200–400 меш, “Sigma Chemical Co.”, Лондон). Фосфоінозитиди елювали розчином формату амонію різної іонної сили.

Міграційні властивості моноцитів досліджували в камері Бойдена з використанням полікарбонатних мембранних фільтрів з діаметром пор 8 мкм (Poretics Co.) [10]. Для оцінки міграції використовували стандартний хемоатрактант син-

тетичний N-форміловий олігопептид, форміл-метіоніл-лейцил-фенілаланін (ФМЛФ) у концентрації 10^{-7} – 10^{-9} моль/л. Підрахунок моноцитів, що мігрували, проводився під мікроскопом і виражався кількістю клітин, видимих у 20 випадкових полях при 400-разовому збільшенні.

Дані, отримані нами, підлягали статистичній обробці з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами. Відмінності між групами середніх величин та їх похибки ($M \pm m$) оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Вірогідною вважалася ймовірна похибка менша 5 % ($P < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з літературними даними, практично всі моноцити несуть на своїй поверхневій мембрані рецептори для ФМЛФ. Це послужило підставою для використання ФМЛФ як стандартного агента для вивчення хемотаксису моноцитів *in vitro* в оптимальній концентрації 10^{-8} моль/л. ФМЛФ, що знаходився в нижньому відділі камери Бойдена, досить швидко створював градієнт концентрації і спричинював активну

міграцію моноцитів, розміщених у верхньому відділі камери, через мембранний фільтр (рис. 1, А). Як показали проведені дослідження, імунні комплекси також є активними хемотаксинами щодо моноцитів і спричинюють дозозалежну міграцію моноцитів крові людини концентрацією від 5 до 100 мкг ХС/мл. Слід зазначити, що у більшості експериментів хемоатрактантна активність імунних комплексів була вищою, ніж хемоатрактантна активність стандартного агента ФМЛФ (рис. 1, Б), що є дуже істотним показником, тому що серед моноцитів крові людини тільки 35–40 % клітин здатні мігрувати у відповідь на загальноприйняті хемотаксичні стимули. Як показали виконані нами раніше дослідження [6], інкубація моноцитів з імунними комплексами протягом 16–24 год призводить до утворення пінистих клітин. З урахуванням цих даних було виконано серію експериментів з 16-годинною преінкубацією моноцитів та імунних комплексів у верхній частині камери Бойдена і подальшим введенням у нижній відділ камери ФМЛФ (10^{-8} моль/л). При цьому спостерігалось різке зниження міграції моноцитів уздовж градієнта концентрації

ФМЛФ (рис. 1, В), кількість клітин, що мігрували, не відрізнялася від контролю (інкубація моноцитів у камері Бойдена під час відсутності хемоатрактанту). Таким чином, імунні комплекси спричиняють виражене гальмування хемотаксису моноцитів стосовно ФМЛФ, різко знижуючи локомоторну функцію клітин.

Незважаючи на його актуальність, досі недостатньо вивченим залишається питання про вплив різних медикаментозних препаратів на локомоторні властивості моноцитів. У цьому аспекті особливий інтерес викликає дослідження можливого впливу на хемотаксис моноцитів таких розповсюджених у кардіологічній практиці лікарських препаратів, як антагоністи повільних кальцієвих каналів. Як показали попередні дослідження [6], антагоністи кальцію перешкождали трансформації моноцитів у пінисті клітини. У наших експериментах попередня 2-годинна інкубація моноцитів з ніфедипіном (10^{-6} моль/л) призводила до пригнічення локомоторних функцій клітин й істотно знижувала їхню міграційну активність у відповідь на імунні комплекси (рис. 1, Г). Очевидно, антагоністи кальцію не тільки активують механізми видалення надлишку внутрішньоклітинного холестерину, але й знижують міграційні властивості моноцитів, що також може мати певне значення в реалізації антиатерогенних ефектів цих сполук.

З огляду на те, що адгезія та міграція моноцитів/макрофагів — процеси, які порівняно легко піддаються реєстрації й оцінці *in vitro*, досить адекватно відбивають функціональний статус клітин і є критерієм їх активації, можна зробити висновок, що імунні комплекси й в умовах *in vivo* стимулюють адгезію та міграцію мононуклеарних клітин в інтиму артерій. З іншого боку,

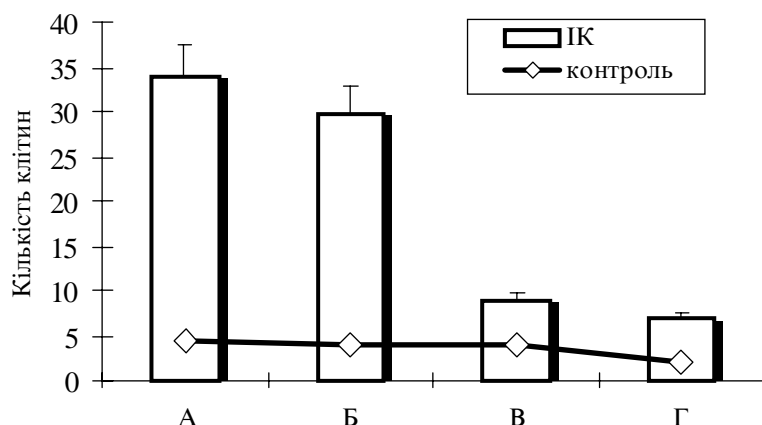


Рис. 1. Хемотаксис моноцитів у відповідь на імунні комплекси та ФМЛФ: А — хемотаксис моноцитів у відповідь на імунні комплекси; Б — хемотаксис моноцитів у відповідь на ФМЛФ; В — хемотаксис моноцитів після інкубації з імунними комплексами протягом 16 год у відповідь на ФМЛФ; Г — хемотаксис моноцитів після інкубації з ніфедипіном протягом 2 год у відповідь на імунні комплекси

підвищена «липкість» клітинних мембран, що призводить до посиленої адгезії моноцитів, може проявлятися в умовах *in vivo* гальмуванням їхньої міграції та зниженням виходу клітин із судинної стінки. Не виключено, що цей феномен має місце у разі трансформації моноцитів у пінисті клітини і їх затримки в стінках судин.

Таким чином, імунні комплекси мають виражені хемоатрактантні властивості, але безпосередня їх взаємодія з моноцитами може призводити до зниження локомоторних функцій клітин. Останнє є істотним моментом у розшифровці механізму трансформації моноцитів у пінисті клітини.

Аналіз даних, отриманих нами при визначенні впливу імунних комплексів на активність аденілатциклазної системи і рівень обміну фосфоінозитидів, виявив чіткий взаємозв'язок між функціонуванням систем вторинних посередників і проявом локомоторних клітинних властивостей у відповідь на хемотаксичні стимули. Так, ініціація хемотаксису моноцитів у відповідь на імунні комплекси супроводжувалася короточасним підвищенням концентрації циклічного АМФ й активацією обміну фосфоінозитидів. На 1-й хвилині після початку інкубації з імунними комплексами рівень циклічного нуклеотиду зростав більш ніж у 2 рази порівняно з вихідними значеннями, з $(135,14 \pm 23,2)$ пкмоль/ 10^6 клітин до $(284,9 \pm 29,9)$ пкмоль/ 10^6 клітин, ($P < 0,01$), та знижувався до контрольних значень через 10 хв. Розщеплення фосфатиділінозитол-4,5-бісфосфату (PIP_2) з подальшою продукцією інозитол-1,4,5-трисфосфату (IP_3), який мобілізує кальцій, і активатора протеїнкінази С 1,2-діацилгліцерину (ДАГ) відбувалося протягом 1 хв. Пік утворення IP_3 наставав на 5–15 с, потім його вміст різко знижувався (рис. 2). Підвищення концентрації 1,4- IP_2 було більш

стабільним, а його подальше зниження менш вираженим. Кінетика зміни концентрації 4- IP_1 відображає послідовність метаболізму IP_3 до інозитоли. Так, рівень фосфоінозитиду поступово підвищувався, починаючи з 5-ї секунди, і досягав максимальних значень на 10-й хвилині (див. рис. 2).

Порівняльний аналіз результатів вивчення кінетики розщеплення PIP_2 і змін вмісту циклічного АМФ дозволяє висловити припущення про можливість альтернативності цих процесів, принаймні, протягом 1-ї хвилини трансформації стимулюючого сигналу. Очевидно, і в тому, і в іншому випадку взаємодія імунних комплексів з відповідними рецепторами на поверхні плазматичної мембрани моноцита приводить до практично одночасної активації кількох білків, що зв'язують ГТФ, і запуску подальших реакцій, які врешті-решт і забезпечують перебудову цитоскелетних білків і реалізацію хемотаксису.

Висновки

Таким чином, результати дослідження хемотаксичних реакцій моноцитів засвідчили, що імунні комплекси є до-

сить сильними хемоатрактантами стосовно цих клітин. Раннім і принципово важливим етапом для ініціації хемотаксису моноцитів у відповідь на імунні комплекси є активація утворення циклічного АМФ і розщеплення PIP_2 з подальшим утворенням біологічно активних метаболітів, зокрема 1,4,5- IP_3 , що мобілізує кальцій. Антагоністи кальцію (ніфедипін) істотно знижують міграцію моноцитів у відповідь на імунні комплекси.

Попередня інкубація моноцитів з імунними комплексами (протягом 16 год) призводить до різкого зниження локомоторної активності клітин і гальмує їх міграцію у відповідь на такий активний хемоатрактант як ФМЛФ, тобто, з одного боку, імунні комплекси є сильними хемоатрактантами і можуть спричинювати адгезію та міграцію моноцитів в інтиму артерій, а з іншого — безпосередня взаємодія цих агентів з мононуклеарними клітинами пригнічує локомоторні функції останніх і може гальмувати вихід ліпіднавантажених макрофагів із судинної стінки. Ця особливість імунних комплексів може відігравати істотну роль у пускових механізмах атерогенезу.

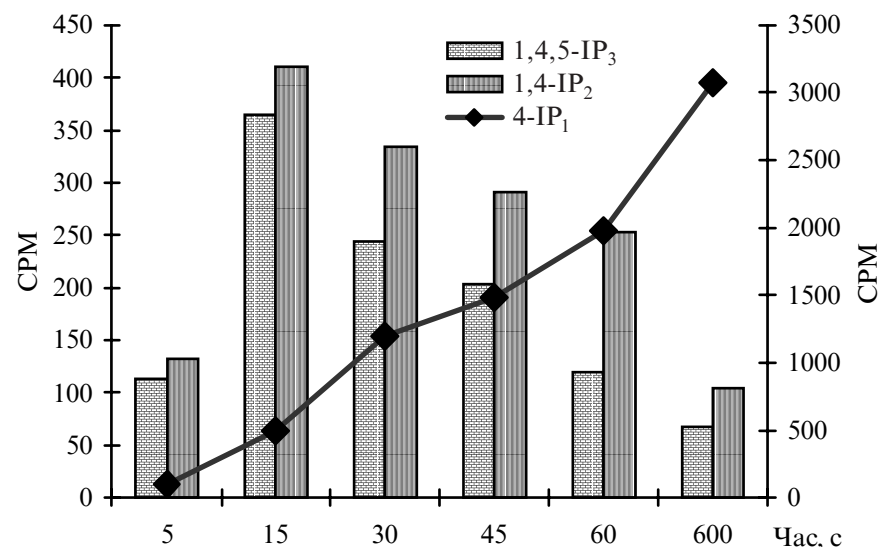


Рис. 2. Кінетика утворення фосфоінозитидів у моноцитах під впливом імунних комплексів. За віссю ординат — радіоактивність стимульованих клітин у СРМ мінус радіоактивність клітин у контролі (тільки інкубаційне середовище)

ЛІТЕРАТУРА

1. *Nasonov E. L.* Immunologic markers of atherosclerosis // *Ter. Arkh.* — 2002. — Vol. 74. — P. 80-85.
2. *Proatherogenic* and proinflammatory properties of immune complexes prepared with purified human oxLDL antibodies and human oxLDL / *G. Virella, D. Atchley, S. Koskinen et al.* // *Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 105. — P. 81.
3. *Detection* of IgG-bound lipoprotein(a) immune complexes in patients with coronary heart disease / *J. Wang, H. Qiang, C. Zhang et al.* // *Clin. Chim. Acta.* — 2003. — Jan. — P. 115-122.
4. *Novel mechanism* of PTEN regulation by its PIP2 binding motif is critical for chemotaxis / *M. Ijima, Y. E. Huang, H. R. Luo et al.* // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Feb. — P. 5.
5. *LDL immune complexes* stimulate LDL receptor expression in U937 histiocytes via extracellular signal-regulated kinase and AP-1 / *Y. Fu, Y. Huang, S. Bandyopadhyay et al.* // *J. Lipid Res.* — 2003. — Jul. — Vol. 44. — P. 1315-1321.
6. *Трансформація моноцитів* в пінисті клітини та антиатерогенні ефекти антагоністів кальцію / *В. Ю. Гальчінська, І. К. Кондаков, Н. Г. Мензянова, А. Н. Губарев* // *Журн. АМН України.* — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 137-144.
7. *Recalde H. R.* A simple method of obtaining monocytes in suspension // *J. Immunol. Meth.* — 1984. — Vol. 69, N 1. — P. 71-72.
8. *Стручков И. В., Константинова И. А., Лаврєнева А. А.* Скрининг-тест для оценки патогенных свойств иммунных комплексов // *Лаб. дело.* — 1985. — № 7. — С. 411-412.
9. *Menzianova N., Galchynskaya V. Yu., Bogkov A. I.* Content of c-AMP and metabolites of arachidonic acid during transformation of monocytes into foam cells // *Биол. вестник.* — 1997. — № 1. — С. 65-72.
10. *Adams D. O., Hamilton T. A.* The cell biology of macrophage activation // *Ann. Rev. Immunol.* — 1984. — Vol. 2. — P. 283-318.

УДК 616.155.33:576.8.077.3

В. Ю. Гальчінська, П. С. Семенових, К. А. Шеховцова, А. Б. Шитова

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ АТЕРОГЕННИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ НА МІГРАЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ МОНОЦИТІВ КРОВІ ЛЮДИНИ

Досліджено особливості специфічної міграції моноцитів крові людини у відповідь на атерогенні імунні комплекси в умовах *in vitro*. Дослідження виконане на первинній культурі моноцитів крові здорових донорів з використанням камери Бойдена. Показано, що імунні комплекси є сильними хемоатрактантами стосовно моноцитів, але безпосередня взаємодія цих агентів з мононуклеарними клітинами пригнічує локомоторні функції останніх. Раннім і принципово важливим етапом для ініціації хемотаксису моноцитів у відповідь на імунні комплекси є активація утворення циклічного АМФ і розщеплення фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфату з подальшим утворенням біологічно активних метаболітів. Антагоністи кальцію (ніфедипін) істотно знижують міграцію моноцитів у відповідь на імунні комплекси.

Ключові слова: моноцити, імунні комплекси, хемотаксис, циклічний АМФ, фосфоінозитиди, антагоністи кальцію.

UDC 616.155.33:576.8.077.3

V. Yu. Galchynska, P. S. Semenykh, K. A. Shekhovtsova, A. B. Shitova

SPECIFIC EFFECTS OF ATHEROGENIC IMMUNE COMPLEXES ON MIGRATORY PROPERTIES OF HUMAN BLOOD MONOCYTES

Peculiarities of specific migration of human blood monocytes in response to atherogenic immune complexes *in vitro* conditions have been investigated. The study has been carried out on primary culture of blood monocytes from healthy donors with the use of Boyden camera. It has been shown that immune complexes were strong chemoattractants relative to monocytes, but direct interaction of these agents with mononuclear cells decreased the locomotor functions of the latter. The early and principally important stage for the initiation of monocytes chemotaxis in response to immune complexes is activation of formation of cyclic AMP and cleavage of phosphatidylinositol-4.5-bisphosphate with the subsequent production of biologically active metabolites. Calcium antagonists (nifedipine) markedly decrease monocytic migration in response on immune complexes.

Key words: monocytes, immune complexes, chemotaxis, cyclic AMP, phosphoinositides, calcium antagonists.

УДК 616.831-009.11-053.2-08:615.825

С. І. Лазарева

ДИНАМІКА РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА СПАСТИЧНІ ФОРМИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛІЧУ, В УМОВАХ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛІКУВАННЯ

Одеський державний медичний університет

Основним клінічним проявом дитячого церебрального паралічу є порушення функції руху. Складність цих проявів залежить від тяжкості уражен-

ня головного мозку в пре-, інтра- і постнатальному періодах розвитку. Однак літературні дані та досвід роботи показують, що відновлення

рухової функції досягається, насамперед, при здійсненні систематичного тренування нервово-м'язового апарату. Застосування лікувальної гімна-

тики (ЛГ) як методу відновлювальної терапії попереджає рухові розлади і сприяє відновленню порушених функцій [1; 2].

Актуальність теми визначається тим, що рання діагностика і своєчасне адекватне лікування дозволяє підвищити ефективність терапевтичних заходів і запобігти тяжким кістково-м'язовим змінам і, як наслідок, — дитячій інвалідності.

Метою даної роботи є вивчення динаміки рухової активності при застосуванні комплексу лікувальної гімнастики в м'якій ігровій кімнаті (МІК) і Су-Джок масажу рефлексорних зон на кистях рук і стопах на фоні загальноприйнятого санаторно-курортного лікування (грязелікування, бальнеотерапія, фізіотерапія, ортопедичний режим, ЛФК, масаж) на базі клінічного санаторію «Хаджибей». Під спостереженням знаходилося 73 дитини обох статей віком від 2 до 7 років, хворих на спастичні форми церебрального паралічу: на спастичну диплегію — 40 дітей, геміплегію — 19, подвійну геміплегію — 14 хворих. Контрольна група (36 осіб) одержувала тільки загальноприйняте лікування в неврологічному відділенні санаторію; 37 хворих основної групи, крім перерахованих методів, використовували комп-

лекс ЛГ у м'якій ігровій кімнаті та Су-Джок масаж.

Для визначення ступеня рухових порушень і здатності до активних рухів проводилося комплексне клініко-неврологічне обстеження (таблиця), що дозволяло:

— по-перше, оцінити за п'ятибальною шкалою характер паретичних порушень, наявність і ступінь гіпертонусу, ступінь збереження тонічних рефлексів, що формують патологічний руховий стереотип [2];

— по-друге, проводилося вимірювання обсягу рухів у суглобах за SFTR методикою, що офіційно включена до номенклатури стандартних ортопедичних вимірів [3].

Таке комплексне обстеження проводилося двічі: як тільки пацієнти надійшли на санаторно-курортне лікування і після проведеної відновлювальної терапії.

Первинне обстеження дітей контрольної та основної груп дозволило одержати такі результати. При характеристиці парезу середній бал у контрольній групі становив 3,82, а в основній — 3,87. У контрольній групі в хворих переважала реакція підвищеного тону — 4,0 бала, в основній групі цей показник становив 3,97. При оцінці патологічних рефлексів і вираження у дітей контрольної групи сумарний бал становив

3,86, в основній групі цей показник досяг 3,96 бала.

У контрольній групі 18 хворих (50,0 %) могли стояти на ногах протягом 45–50 с і пересуватися 5–6 кроків без підтримки батьків. Обмеження обсягу рухів у цієї групи хворих становило 24–30° у колінних суглобах, 18–20° — у тазостегнових суглобах, відзначена еквіно-варусна деформація стоп, сплюснення склепіння стопи і неможливість поставити п'ятку на підлогу при ходьбі, обмеження активних рухів у ліктьових суглобах на 28–32° і в променезап'ясткових суглобах на 32–35°. Тринадцять дітей (36,0 %) мали можливість самостійно стояти 20–30 с і пересуватися з підтримкою за спину. Обмеження обсягу рухів у цієї групи хворих у колінних суглобах становило 30–32°, у тазостегнових суглобах — 20–25°. Також відзначена еквіно-варусна деформація стоп і неможливість поставити п'ятку на підлогу при ходьбі. Обмеження обсягу рухів у ліктьових суглобах становило 30–35° і в променезап'ясткових суглобах — 32–35°.

У 5 (14,0 %) хворих була відсутня здатність до пересування і підтримки пози при сидінні. Обмеження обсягу пасивних рухів у цій групі обстежуваних становило: у та-

Таблиця

Бальна оцінка клініко-неврологічних показників

Бали	Характеристика парезу	Характеристика гіпертонусу	Характеристика патологічних рефлексів
5	Відсутність активних рухів	Динамічна контрактура	Збереження усіх тонічних рефлексів періоду новонародження, що формують патологічний руховий стереотип
4	Ледь помітне скорочення м'язів	Різде підвищення тону	Збереження окремих тонічних рефлексів, часткове подолання впливу тонічних рефлексів на верхні кінцівки
3	Наявність можливості активних рухів	Помірне підвищення тону	Збереження окремих тонічних рефлексів, подолання впливу тонічних рефлексів на верхні та нижні кінцівки тривалий час
2	Легке зниження сили тону	Легке підвищення тону	Збереження одного з основних тонічних рефлексів, що переборюється хворим
1	Відсутність патології	Відсутність підвищеного тону	Відсутність тонічних нескорочених рефлексів

зостегнових суглобах — 25–28°, у колінних суглобах — 30–34°. Обмеження обсягу пасивних рухів у ліктьових суглобах становило 33–35° і в променезап'ясткових суглобах — 30–32°.

В основній групі 15 хворих дітей (40,5 %) могли стояти на ногах протягом 40–45 с і пересуватися 6–8 кроків без підтримки батьків. Обмеження обсягу рухів у цієї групи хворих становило 36–38° у колінних суглобах, 28–32° — у тазостегнових суглобах, відзначалася еквіно-варусна деформація стоп і неможливість поставити п'ятку на підлогу при ходьбі. Активні рухи в ліктьових суглобах були обмежені на 28–30°, у променезап'ясткових суглобах — на 30–35°.

Самостійно стояти протягом 20–30 с і пересуватися з підтримкою могли 15 осіб (40,5 %). Зниження обсягу активних рухів у цієї групи хворих знаходилося в таких межах: у ліктьових суглобах 32–35° і в променезап'ясткових суглобах — 30–35°, 35–38° — у колінних суглобах, 30–32° — у тазостегнових. Діти цієї групи також не могли поставити п'ятку на підлогу при ходьбі.

У 7 (19 %) хворих відзначалася нездатність зберігати позу при сидінні, ці діти не могли пересуватися і стояти навіть з підтримкою. Обмеження обсягу пасивних рухів у цій групі обстежуваних становило: у тазостегнових суглобах — 28–30°, у колінних суглобах — 32–35°. Обмеження обсягу пасивних рухів у ліктьових суглобах становило 30–35°, і в променезап'ясткових суглобах — 32–35°.

Використання МІК дозволяє застосовувати індивідуальний і малогруповий методи організації роботи з дітьми. Функціональний комплекс містить у собі кілька модулів, таких як об'ємні геометричні фігури; «змійка» і килимок для виправлення ходи і дефектів стопи; «сухий басейн», заповнений різнобарвними пластма-

совими кульками; мотузкові сходи. Усі модулі виконані з поролону і пластмаси і покриті кольоровим матеріалом, що миється. Під час роботи усі вправи хвора дитина виконує самостійно. Завдяки тому, що підлога в МІК вкрита м'якими матами, неминучі падіння дитини безпечні.

Су-Джок масаж — це ультрасучасна інтерпретація акупунктури, що використовує кисть і стопу як свого роду дистанційне керування для лікування хвороб. Це різноманітна система лікування, в якій є кілька рівнів. Робота проводилася з використанням першого — фізичного рівня лікування, що полягає в звичайній стимуляції зон відповідності на кистях рук і стопах. Кисть і стопа являють собою різні системи і є самостійними, але незалежно від того, яку з них ми виберемо, результат лікування, як правило, позитивний. Однак поєднання двох систем збільшує ефективність лікування [4; 5].

Процедура ЛГ проводилася вранці, складалася з трьох частин (підготовчої, основної та заключної). Моторна щільність заняття становила 60–65 %. Режим рухової активності відповідав тяжкості захворювання. Курс лікування до 20 процедур.

Безпосередньо після процедури ЛГ проводили масаж акупунктурних зон на кистях рук і стопах за методом Су-Джок. Процедура проводилася протягом 3–4 хв. Зони масажу підбиралися для кожної дитини індивідуально, залежно від тяжкості її стану, етапу лікування та локалізації ураження. Курс відповідав курсу ЛГ.

Після проведеного курсу відновлювального лікування в руховому статусі більшості дітей основної групи відзначалася позитивна динаміка, що виражається в пригніченні патологічних рефлексів, зниженні тону спазмованих м'язів, пригніченні чи зниженні

гіперкінезів, збільшенні обсягу активних рухів (рис. 1). Так, середній бал, що характеризує паретичні порушення, зменшився на 0,67 бала (при надходженні 3,87; при виписуванні 3,2), знизився тонус спазмованих м'язів у середньому на 0,67 бала (при надходженні 3,97; при виписуванні 3,3). Вплив патологічних рефлексів знизився в середньому на 0,86 бала (при надходженні 3,96; при виписуванні 3,1).

Порівняльний аналіз обсягу рухів до і після проведеного курсу лікування показав, що з 37 дітей основної групи 10 осіб могли стояти на ногах протягом хвилини і пересуватися самостійно 10–12 кроків. Тривалість стояння на ногах без підтримки в 15 дітей збільшилася до 40–50 с, двоє з них робили спроби самостійного пересування (3–5 кроків). У 9 хворих була відзначена спроможність поставити п'яту на підлогу при ходьбі. У 3 дітей з найбільш тяжкими проявами захворювання була відзначена позитивна динаміка у вигляді утримання пози протягом 4–5 с. При вивченні рухової активності в хворих основної групи було відзначено збільшення можливості активних рухів на 5–7° і становило 30–35° у колінних суглобах, 25–28° — у тазостегнових; поставити п'ятку на підлогу при ходьбі змогли 5 дітей; активні рухи в ліктьових суглобах — 22–25°, у променезап'ясткових суглобах — 22–25°.

У контрольній групі дітей також відзначалася тенденція до зниження тону м'язів, зміни паретичних проявів, зменшення впливу патологічних рефлексів (рис. 2). Однак, ці зміни були менш виражені. У цієї групи хворих середній бал, що характеризує паретичні порушення, знизився на 0,52 (при надходженні 3,82; при виписуванні 3,3), вираження гіперкінезів знизилася на 0,3 бала (при надходженні 4; при виписуванні 3,7). Показник,

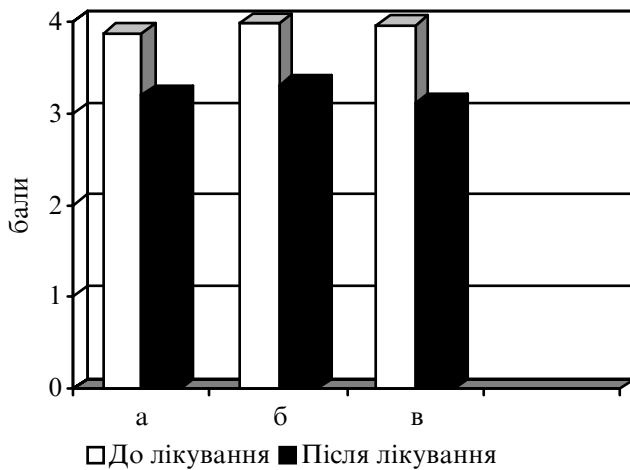


Рис. 1. Динаміка клініко-неврологічних показників у дітей основної групи: а — парез; б — гіпертонус; в — патологічні рефлекс

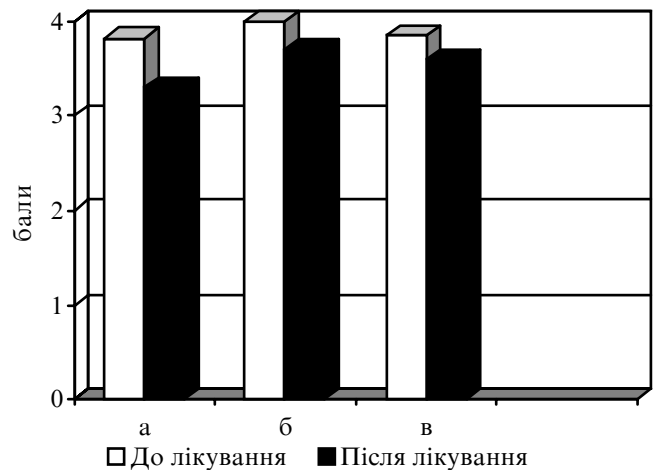


Рис. 2. Динаміка клініко-неврологічних показників у дітей контрольної групи: а — парез; б — гіпертонус; в — патологічні рефлекс

що характеризує вплив патологічних рефлексів, зменшився усього на 0,26 бала (при надходженні 3,86; при виписуванні 3,6).

Порівняльний аналіз обсягу рухів при надходженні після курсу відновлювальної терапії в контрольній групі дітей показав, що 8 хворих після лікування могли стояти на ногах протягом 50–60 с і пересуватися без підтримки батьків 6–8 кроків. Стояти протягом 30–35 с, а також пересуватися без підтримки 4–5 кроків могли 7 дітей. Поставити п'ятку на підлогу при ходьбі змогли 6 дітей. Обмеження обсягу активних рухів у цієї групи хворих знизилося на 3–5° і становило 22–25° у колінних суглобах, 15–18° — у тазостегнових, у

ліктьових суглобах — 25–30° і в променезап'ясткових суглобах — 27–30°, поставити п'ятку на підлогу при ходьбі змогли 6 дітей.

Аналогічні результати, отримані іншими дослідниками, були відзначені в літературі [1; 4–6].

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок про ефективність комплексного використання лікувальної гімнастики в МІК у сполученні з Су-Джок масажем і можливість застосування цього методу при відновлювальному лікуванні дітей, що страждають на спастичні форми церебрального паралічу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Енифанов В. А. Лечебная физическая культура как метод восстано-

вительной терапии при заболеваниях и повреждениях нервной системы // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.* — 2003. — № 1. — С. 18-21.

2. Михайленко В. Е. Динамическая проприоцептивная коррекция в сочетании с интерференционной терапией в комплексном лечении спастических форм церебральных параличей // *Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия.* — 2003. — № 4. — С. 24-26.

3. Бонев Л., Слычев П., Банкова С. Руководство по кинезитерапии. — София: Медицина и физкультура, 1978. — 357 с.

4. Пак Джи У. Руководство по Су-Джок (кисть и стопа) акупунктуре. — М.: Сабул, 1993. — 87 с.

5. Табеева Д. М. Руководство по иглорефлексотерапии. — М.: Медицина, 1982. — 560 с.

6. Семенова К. А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича. — М.: Антидор, 1999. — 384 с.

УДК 616.831-009.11-053.2-08:615.825

С. І. Лазарева

ДИНАМІКА РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА СПАСТИЧНІ ФОРМИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛІЧУ, В УМОВАХ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛІКУВАННЯ

Головним клінічним проявом дитячого церебрального паралічу є порушення функції руху. Застосування лікувальної гімнастики і Су-Джок масажу як методу відновлювальної терапії сприяє відновленню порушених функцій. Після проведеного курсу лікування в клініко-неврологічному статусі хворих основної групи відзначалася позитивна динаміка, що виражалася в зниженні м'язового тону, пригніченні патологічних рефлексів і збільшенні обсягу активних рухів у хворих основної групи.

Ключові слова: лікувальна гімнастика, Су-Джок масаж, дитячий церебральний параліч, відновлювальне лікування.

UDC 616.831-009.11:615.825

S. I. Lazareva

DYNAMICS OF MOTOR ACTIVITY IN CHILDREN SUFFERING FROM SPASTIC FORMS OF CEREBRAL PALSY AGAINST A BACKGROUND OF SANATORIUM TREATMENT

The basic clinical display of cerebral paralysis of infants is the infringement of function of movement. The application of medical gymnastics and Su-Jock massage, as a method of compensational therapy promotes restoration of the broken functions. After the carried out course of treatment in the clinical neurological status of the basic group patients positive dynamics was marked that was expressed in decrease of muscular tonus, pathological reflexes depression and increase of volume of active movements in basic group patients.

Key words: medical gymnastics, Su-Jock massage, cerebral palsy of infants, compensational therapy.

ПРОТЕОЛІЗ-ІНГІБІТОРНА ТА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ*Інститут стоматології АМН України,
Одеська обласна клінічна лікарня**

Цукровий діабет, особливо інсулінонезалежний (цукровий діабет II типу), характеризується частим ураженням органів зору у вигляді діабетичної ретинопатії (ДР) [1–3]. У патогенезі ДР значне місце посідають порушення обміну вуглеводів та ліпідів, спричинені гіперглікемією [1–6].

В останні роки все більше уваги привертають дані про активацію процесів перекисного окислення ліпідів [7; 8] і, в меншій мірі, активацію протеолізу [9–10].

Однак відомо, що при цукровому діабеті до певного часу спостерігається також суттєве підвищення рівня захисних, адаптаційно-трофічних і компенсаторних систем [3].

Метою нашої роботи стало визначення стану процесів протеолізу і пероксидації ліпідів та одночасно визначення рівня захисних систем — рівня інгібіторів протеолізу й антиоксидантної системи.

Матеріали та методи дослідження

Всього було обстежено 64 хворих на цукровий діабет II типу віком 40–65 років з рівнем глікованого гемоглобіну < 10 %, поділених на три групи залежно від стадії ДР (1-ша — цукровий діабет II типу без видимих проявів очної патології, 2-га — цукровий діабет II типу з непроліферативною діабетичною ретинопатією (НДР), 3-тя — цукровий діабет II типу з проліферативною діабетичною ретинопатією — ПДР). В контрольній групі було 19 здорових людей без ознак цукрового діабету та інших соматичних захворювань.

Стан органа зору оцінювали за такими показниками, як гострота зору, дані периметрії та кампіметрії, результати фосфендіагностики (поріг електричної чутливості (ПЕЧФ) і критична частота зникання мерехтіння за фосфеном (КЧЗМФ)) відповідно до загальноприйнятих методик [11–13].

Стан процесів протеолізу визначали за рівнем загальної протеолітичної активності (ЗПА) сироватки крові, використовуючи метод вимірювання швидкості розщеплення казеїну при рН 7,6 [16]. Рівень антипротеолітичної активності сироватки крові визначали за вмістом інгібіторів трипсину [16]. Стан процесів пероксидації ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом у сироватці крові кінцевого продукту вільнорадикального окислення ненасичених жирних кислот малонового діальдегіду (МДА) [14]. Стан антиоксидантної системи визначали за рівнем активності в сироватці крові ферменту каталази, яка знешкоджує перекис водню [15].

Результати дослідження та їх обговорення

Показники стану органа зору у хворих на цукровий діабет II типу з різними стадіями ДР наведено в табл. 1. Як вид-

Таблиця 1

Показники органа зору у хворих на цукровий діабет II типу з діабетичною ретинопатією

Група хворих	Гострота зору	Сумарне поле зору за 8 меридіанами, градуси	Розмір скотоми Б'єрума, см		ПЕЧФ, мА	КЧЗМФ, Гц
			горизонтальний	вертикальний		
Без клінічних ознак ДР, n=24	0,95	406,8	6,8	13,8	83,3	28,7
НДР, n=62	0,55	395,7	7,4	13,8	104,3	26,5
ПДР, n=42	0,25	391,3	7,3	13,9	125,6	26,4

Примітка. n — кількість очей.

Загальна протеолітична активність і вміст інгібіторів трипсину в сироватці крові хворих на цукровий діабет II типу з діабетичною ретинопатією

Групи	Кількість хворих	ЗПА, нкат/л	ІТ, г/л	ІТ/ЗПА
Здорові	19	3,33±0,20	0,38±0,02	0,11
Без клінічних ознак ДР	12	5,24±0,28 P<0,001	0,69±0,02 P<0,001	0,13
НДР	31	4,58±0,26 P<0,001	0,72±0,03 P<0,001	0,16
ПДР	21	5,37±0,24 P<0,001	0,66±0,03 P<0,001	0,12

Таблиця 3

Концентрація малонового діальдегіду й активність каталази в сироватці крові хворих на цукровий діабет II типу з діабетичною ретинопатією

Групи	Кількість хворих	МДА, мкмоль/л	Каталаза, мк-кат/л	КТ/МДА
Здорові	19	3,29±0,15	3,77±0,42	2,97
Без клінічних ознак ДР	12	2,60±0,28 P<0,05	11,11±0,46 P<0,001	4,27
НДР	31	2,40±0,12 P<0,001	12,96±0,45 P<0,001	5,40
ПДР	21	2,34±0,16 P<0,001	12,40±0,50 P<0,001	5,30

но з цих даних, зниження гостроти зору в 4 рази спостерігається при ПДР та майже вдвічі при НДР. З прогресуванням ДР підвищується поріг електричної чутливості за фосфеном, причому це підвищення певною мірою корелює з тяжкістю захворювання. Що ж стосується результатів дослідження периметрії і кампіметрії (розмірів скотоми Б'єрума), то вони мало залежать від клінічних проявів ДР.

В табл. 2 наведено результати визначення ЗПА та вмісту інгібіторів у сироватці крові хворих на цукровий діабет з проявами ДР. Як видно з цих даних, розвиток цукрового діабету супроводжується суттєвим підвищенням ЗПА сироватки крові з одночасним значним підвищенням рівня інгібіторів трипсину. Характер змін співвідношення ІТ/ЗПА свідчить про те, що у хворих на цукровий діабет, незалежно від наявності чи відсутності ДР, спостерігається значна активація антипротеазних систем, яка навіть перевищує збільшення протеолізу.

В табл. 3 подано результати визначення стану ПОЛ і антиоксидантних систем у хворих на цукровий діабет. Як видно з наведених даних, всупереч існуючим уявленням, у хворих на цукровий діабет спостерігається вірогідне зниження концентрації в сироватці крові МДА. Навпаки, активність одного з антиоксидантних ферментів каталази суттєво збільшується, причому в більшій мірі при клінічних проявах ДР. Співвідношення рівнів каталази та МДА, яке певною мірою може виражати стан про- й антиоксидантних систем організму [7; 8], свідчить про значну перевагу антиоксидантних можливостей організму хворих на цукровий діабет.

Висновки

Таким чином, проведено нами дослідження деяких біо-

логічних показників сироватки крові у хворих на цукровий діабет переконливо підтверджує давно відомий (але не завжди згадуваний!) постулат, що хвороба є проявом взаємодії патогенних та захисних процесів, які відбуваються в організмі. Виходячи з цього, при впровадженні стратегії лікування треба в значній мірі приділяти увагу не тільки патогенетичним факторам, але і захисним системам організму. Діабетична ретинопатія, на нашу думку, не є в цьому плані винятком.

ЛІТЕРАТУРА

1. Медведовська Н. В. Захворюваність органів зору // Вісн. наук. досліджень. — 2000. — № 1. — С. 15-27.
2. Недзвецькая О. В. Современные направления в лечении диабетической ретинопатии // Международный мед. журнал. — 2000. — № 3-4. — С. 56-58.
3. Горбенко Н. И. Молекулярные механизмы развития диабетических микроангиопатий и их фармакологи-

ческая коррекция // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. — 2000. — № 1. — С. 17-23.

4. Швед М. І., Отченашенко В. А. Актуальні питання патофізіології та лікування метаболічного синдрому Х // Вісн. наук. досліджень. — 2000. — № 3. — С. 4-7.

5. Перова Н. В., Мительская В. А., Оганов Р. Г. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояние высокого риска атеросклеротических заболеваний // Международный мед. журнал. — 2001. — № 3. — С. 6-10.

6. Доборджегиндзе Л. М., Грацианский Н. А. Особенности диабетической дислипидемии и пути ее коррекции: эффект статистов // Проблемы эндокринологии. — 2001. — № 5. — С. 35-40.

7. Чугунова Л. Г., Дербина И. И. Показатели перекисного окисления липидов и активность лизосомальных ферментов у больных сахарным диабетом // Там же. — 1994. — № 5. — С. 9-11.

8. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета (лекция) // Там же. — 2000. — Т. 46, № 6. — С. 29-34.

9. Строев Е. А., Борискина М. А. Изменение активности лизосомальных цистеиновых протеинов в раз-

личных фракциях лейкоцитов периферической крови у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом // *Вопр. биол. мед., фармац., химии.* — 1998. — № 21. — С. 29-32.

10. *Роль металлопротеиназ матрикса в развитии диабетической нефропатии* / П. З. Хасигов, С. А. Кцова, Т. М. Гатагонова и др. // *Биохимия.* — 2000. — Т. 65, вып. 5. — С. 613-619.

11. *Новоходский А. С.* Клиническая периметрия. — М., 1973.

12. *Астапова Н. Н.* Значение ранних изменений поля зрения и гидродинамики глаза для диагностики и дифференциальной диагностики глауком: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Черновцы, 1981. — 17 с.

13. *Пономарчук В. С., Слободяник С. Б., Дрожженко В. С.* Применение фосфен-электростимуляции в лечении больных с частичной атрофией зрительного нерва и амблиопией: Метод. рекомендации. — Одесса, 1999. — 8 с.

14. *Стальная И. Д., Гаршвили Т. Г.* Метод определения малонового

диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биохимии.* — М.: Медицина, 1997. — С. 66-68.

15. *Гурин С. В.* Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах // *Лабор. диагностика.* — 1999. — № 4. — С. 45-46.

16. *Левицкий А. П.* Пищеварительные ферменты слюнных желез: Автореф. дис. ... биол. мед. наук. — Одесса, 1974. — 53 с.

УДК 577.124+612.81+616.179-008.64

А. П. Левицкий, Ю. В. Цісельський
ПРОТЕОЛІЗ-ІНГІБІТОРНА ТА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ

У 64 хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет з проявами ретинопатії визначали в сироватці крові загальну протеолітичну активність, вміст інгібіторів трипсину, концентрацію малонового діальдегіду й активність антиоксидантного ферменту каталази. Встановлено, що при цукровому діабеті спостерігається збільшення рівня ЗПА, ІТ, Кат і зниження рівня МДА. При діабеті дещо збільшується співвідношення ІТ/ЗПА і значно збільшується коефіцієнт Кат/МДА, що свідчить про виражену активацію захисних систем організму хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: діабет, протеоліз, інгібітори протеолізу, пероксидація ліпідів, каталаза.

UDC 577.124+612.81+616.179-008.64

A. P. Levitsky, Ju. V. Tsiselsky
PROTEOLYSIS-INHIBITORY AND PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEMS IN PATIENTS SUFFERING FROM DIABETIC RETINOPATHY

The general proteolytic activity (GPA), content of trypsin inhibitors (TI), concentration of malonic dialdehyde (MDA) and activity of antioxidant ferments (CAF) was determined in blood serum of 64 patients with insulin-independent diabetes with display of retinopathy. Determined that levels of GPA, TI, CAF had increased and MDA — decreased. The ratio of TI/GPA increases slightly but coefficient of CAF/MDA increases significantly that is evident about the expressed activation of protective processes in the patients with diabetes.

Key words: diabetes, proteolysis, inhibitors of proteolysis, peroxidation of lipids, catalase.

УДК 612.821.85.:616.831-009.11-053.2

І. П. Шмакова, д-р мед. наук, проф.,
І. А. Колкер

МУЛЬТИМОДАЛЬНІ ВИКЛИКАНІ ПОТЕНЦІАЛИ В ДІАГНОСТИЦІ СЕНСОРНИХ ТА НЕВРОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ З ДИТЯЧИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ

*Одеський державний медичний університет,
Одеський обласний благодійний фонд реабілітації дітей-інвалідів «Майбутнє»*

Протягом останніх десятиріч інтерес до проблеми дитячих церебральних паралічів (ДЦП) зумовлений зростанням частоти даної патології в усьому світі та її тяжким інвалідизуючим характером [1].

Згідно з визначенням, під терміном «церебральні паралічі» об'єднують синдроми, які виникли в результаті ушкодження мозку на ранніх етапах онтогенезу, при цьому го-

ловним проявом поряд із порушеннями моторної сфери є розлади психічних функцій. Так, за даними літератури [2], недостатність вищих психічних функцій (ВПФ) за типом психічного недорозвинення та затримки психічного розвитку (ЗПР) у дітей із ДЦП виявляється у середньому в 40,7 % випадків, з них: 53,4 % — від 1 до 3 років, 33,7 % — від 3 до 6 років та 16,7 % — від 6 до 15

років. При цьому в дітей до 3 років при спастичній диплегії порушення інтелекту та розлади мовлення виявляються в 5,4 % випадків, при геміпарезах — в 1,1 % випадків.

Сучасними дослідженнями переконливо доведено, що, поряд із порушеннями моторної та психічної сфер, одночасно страждають всі етапи розвитку сенсорних функцій. Так, дані літератури [3 та ін.] свід-

чать про переважне ушкодження зорових шляхів у дітей із ДЦП, що пов'язано з їх структурною незавершеністю на момент народження дитини. Однак поряд з порушеннями зорових функцій у дітей з ДЦП в 4–25 % виявляються також розлади слухової функції [4].

Ефективність медико-педагогічних заходів, спрямованих на розвиток сенсорних та когнітивних функцій дитини з ДЦП значною мірою залежить від об'єктивності оцінки їх порушень, яка значно утруднюється у випадках відсутності контакту з пацієнтом. Тому останнім часом для об'єктивізації оцінки стану неконтактних, найбільш тяжких хворих все частіше використовують методи викликаних потенціалів (ВП) мозку різних модальностей, які дозволяють об'єктивно оцінити ступінь зорових, слухових та когнітивних порушень. Як вказують деякі автори [5–7], ВП різної модальності чутливі до гіпок-

сично-ішемічних уражень нервової системи, дозволяють верифікувати внутрішньоутробне ураження зорових та слухових шляхів, покращити рівень діагностики та відстежувати динаміку неврологічних і сенсорних порушень. Однак досі є певний дефіцит досліджень ВП у дітей з ДЦП, що обмежує їх використання в повсякденній практиці спеціалізованих закладів.

У зв'язку з вищевикладеним, метою роботи було дослідження мультимодальних ВП та розробка критеріїв діагностики неврологічних та сенсорних порушень у дітей зі спастичними формами ДЦП.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 126 дітей віком від 1 до 14 років, хворих на спастичні форми ДЦП — подвійну геміплегію, спастичну диплегію, лівобічну та правобічну геміплегію. Предметом дослідження були ВП мозку — зорові на

шаховий патерн (ЗВПп), зорові на світловий спалах (ЗВПс), акустичні стовбурові (АСВП), акустичні кіркові (ДСВП) та когнітивні (Р300).

Роботу виконано за допомогою комп'ютерного апаратуного комплексу для електроенейроміографії та ВП мозку «Нейро-МВП» (Росія).

Реєстрація, аналіз та інтерпретація одержаних результатів дослідження ВП проводилися з дотриманням міжнародних рекомендацій [5].

Методики реєстрації ЗВПп, ЗВПс, АСВП, ДСВП та Р300 наведені у наших попередніх роботах [8; 9].

Верифікацію компонентів усіх видів ВП здійснювали методом суперпозиції відповідей у двох незалежних часових серіях.

Статистичний аналіз одержаних даних проводили за допомогою пакета програм Microsoft Excel із використанням t-критерію Стьюдента і регресійного аналізу, дотримуючись рекомендацій щодо використання статистичного аналізу результатів медичних досліджень [10; 11].

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна оцінка сенсорних функцій у дітей з ДЦП виявила переважне ураження зорової функції (77,0 %) при відносній збереженості слухової (порушення у 4,8 %). Цей факт пояснюється відносно більшим ураженням структур зорової системи, яка є незрілою на момент народження дитини, порівняно зі структурами слухової сенсорної системи, практично сформованою до народження [3; 6 та ін.].

З результатами клінічних досліджень та даними літератури збігаються одержані нами показники мультимодальних ВП. Так, у наших дослідженнях, порушення ЗВП у дітей із ДЦП різного віку виявлялися значно частіше, ніж порушення слухових ВП. Як видно з рис. 1, нормальні параметри ЗВП мали

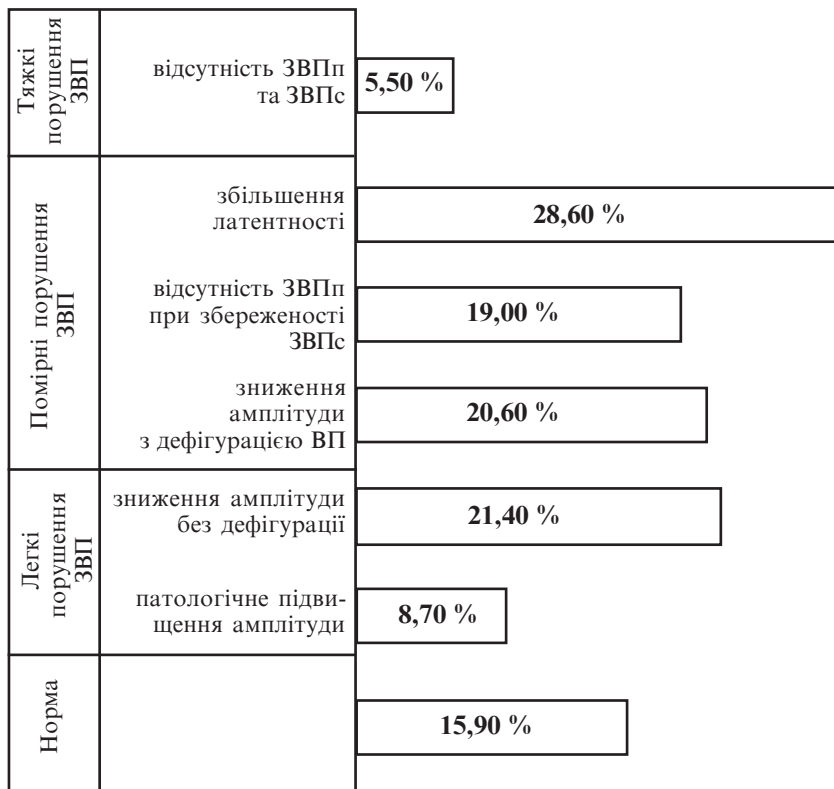


Рис. 1. Порушення зорових ВП у дітей із ДЦП

лише 15,9 % дітей із ДЦП. У інших дітей (84,1 %) були виявлені порушення параметрів ЗВП, які свідчили про дисфункцію зорового аналізатора, причому відсоток цих порушень трохи перевищував виявлений клінічно (74,6 %), що дозволяє говорити про функціональну компенсованість змін ЗВП у 9,5 % дітей.

Тяжкі порушення зорової функції, такі як відсутність фіксації погляду, відсутність предметного зору, амавроз, супроводжувалися повною відсутністю ЗВП та значним спотворенням ЗВПс, аж до повної відсутності, що об'єктивно підтверджує грубе порушення проведення аферентації по структурах зорового шляху. Часткова атрофія зорових нервів супроводжувалася вираженим спотворенням ЗВП (іноді до повної відсутності) та значним зниженням амплітуди в поєднанні зі збільшенням латентності ЗВПс.

Тяжкі порушення виявлено нами у відносно невеликому відсотку випадків (див. рис. 1), тимчасом як найбільш характерним порушенням ЗВП для дітей із ДЦП було збільшення латентності основних піків як ЗВПп, так і ЗВПс (28,6 %), що може свідчити про часткову атрофію волокон зорового нерва.

У дітей із ДЦП також відмічалася зниження амплітуди ЗВПп без змін латентності та форми потенціалу, на фоні збереженості параметрів ЗВПс (19,0 %). Такі випадки (6,3 %) траплялися у дітей з легким ступенем зниження гостроти зору.

Зорові викликані потенціали зниженої амплітуди з дефігурацією потенціалу, виявлені у дітей з ДЦП (20,6 %), узгоджуються з даними літератури [3; 6] і можуть свідчити про ураження відповідних кіркових ділянок.

Проведені нами дослідження слухової функції у дітей із ДЦП дозволяють стверджува-

ти, що у даного контингенту субклінічні порушення слухової функції трапляються значно частіше, ніж ті, що виявляються клінічно. Так, різні порушення стовбурових та/або кіркових слухових ВП, за даними наших досліджень, були виявлені у 63,5 % дітей, тимчасом як переважна більшість із них (90,0 %) не скаржилися на зниження слуху.

Цей факт можна пояснити, по-перше, — процесами функціональної компенсації слухової функції, і по-друге, необ'єктивністю клінічної діагностики порушень слуху в дитини з розумовим недорозвиненням та моторним дефектом.

За результатами дослідження слухових ВП у дітей із ДЦП, виявлено широкий спектр ознак, які вказують на ураження структур слухового аналізатора на різних його рівнях (рис. 2). Порушення піків I–III АСВП (дефігурація, зниження амплітуд, збільшення латентностей та/або відсутність усіх наступних компонентів) розглядалося відповідно до міжнародних рекомендацій [5], як ознака ураження периферичних структур слухового аналізатора. Такі порушення виявлено у 8,7 % дітей із подвійною геміплегією та спастичною диплегією, вони супроводжувалися значним спотворенням компонентів ДСВП. Порушення пічних компонентів АСВП (піків IV–V) вважалося ознакою ураження/дисфункції структур понтомезенцефального рівня, що виявлялося в 8,7 % хворих при всіх формах ДЦП. Однак такі порушення носили однобічний характер та супроводжувалися однобічним випадінням кіркових слухових ВП, тимчасом як на протилежному боці стовбурові та кіркові ВП реєструвалися достатньо виразно.

В деяких випадках (23,0 %) при кожній формі ДЦП були виявлені ознаки поєданого ураження слухового аналізатора на різних рівнях, тобто

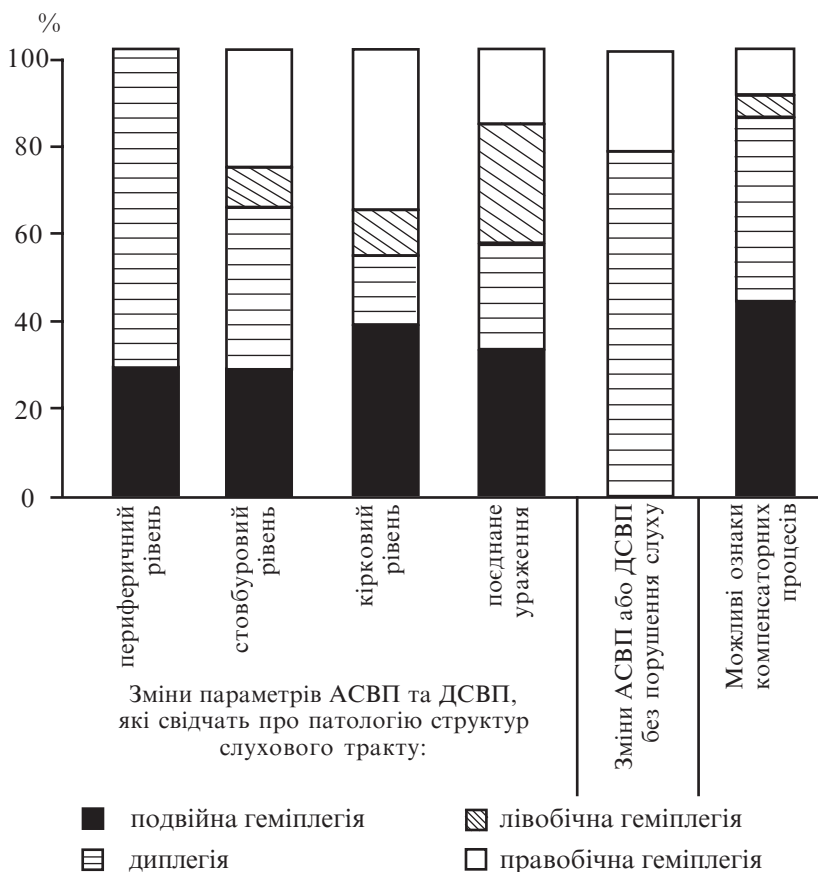


Рис. 2. Порушення слухових ВП у дітей із ДЦП

поряд з ознаками ураження/дисфункції периферичних або стовбурових структур траплялися також ознаки ураження первинної слухової кори.

Результати досліджень P300, які передбачали оцінку здатності до простих звукових диференціювань, виявили порушення у 42,4 % дітей, незважаючи на те що 59,5 % з усіх обстежених дітей із ДЦП мали збережений інтелект. Можна вважати, що ці порушення почасти обумовлені як затримкою когнітивного розвитку в даного контингенту хворих, так і можливим ураженням вторинних відділів слухової кори. Висловити таку думку дозволяють дані літератури [12], з яких відомо, що у хворих з ураженням вторинних відділів лівої скроневої ділянки зберігається здатність розрізняти прості звуки, але вироблення диференціювань на складні звукові комплекси стає практично неможливим.

В усіх підгрупах дітей, хворих на ДЦП, латентність піка P3 була вищою за норму ($P < 0,05$), однак при цьому зберігалася лінійна залежність даного параметра від віку, що відповідало нормі. Рівняння лінійної регресії, що графічно описують цю залежність, дозволили констатувати, що зменшення латентності піка P300 у дітей із подвійною геміплегією здійснюється зі швидкістю 15,7 м/с на рік, у дітей зі спастичною диплегією — зі швидкістю 13,7 м/с, а у дітей з лівобічною та правобічною геміплегіями — зі швидкістю 8,5 та 9,3 м/с на рік відповідно, тобто наявні чіткі відмінності у швидкості дозрівання когнітивних функцій у дітей з різними формами ДЦП на відміну від норми, які обумовлені, мабуть, глибиною когнітивного дефіциту.

Як свідчать численні дані літератури [13; 14 та ін.], ураження кори головного мозку в

дітей із ДЦП обумовлено впливом гіпоксично-ішемічного фактора, однак, на нашу думку, не варто недооцінювати такий важливий фактор патогенезу, як сенсорна депривація, яка може сприяти формуванню вторинних морфофункціональних змін у структурах головного мозку [15].

Наведені факти переконливо свідчать, по-перше, про інформативність методів ВП у діагностиці неврологічних та сенсорних порушень у дітей із ДЦП та доцільність їх застосування у даній галузі діагностики. Ці методи мають особливу клінічну значущість та можуть сприяти виявленню збережених сенсорних каналів, спираючись на які, буде можливо більш ефективно корекція притоку аферентації до мозку, що запобігатиме розвитку вторинних церебральних порушень, обумовлених сенсорною депривацією та сприятиме більш ефективному розвитку когнітивної сфери дитини, хворої на ДЦП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кігічак А. В. Реабілітація неповносправних дітей в Україні (стан проблеми) // Мед. реабіл., курортол., фізіотерапія. — 1999. — Т. 17, № 1. — С. 49-51.
2. Ермоленко Н. А., Скворцов И. А., Неретин А. Ф. Клинико-психологический анализ развития двигательных, перцептивных, интеллектуальных и речевых функций у детей с церебральными параличами // Журн. неврологии и психиатрии. — 2000. — № 3. — С. 19-23.
3. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society / S. Ashwal, B. S. Russman, P. A. Blasco et al. // Neurology. — 2004. — Mar. — Vol. 23. — N 62 (6). — P. 851-863.
4. Аудиологические измерения у детей с различными формами детского

церебрального паралича / Я. А. Альтман, О. В. Богданов, Е. А. Огородникова и др. // Педиатрия. — 1994. — № 4. — С. 53-57.

5. Гнездицкий В. В., Шамшинова А. М. Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике. — М.: НМФ «МБН», 2001.

6. Шубина Н. Ю. Становление показателей зрительного и слухового анализаторов, их нарушения у детей, перенесших перинатальную патологию нервной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 1998. — 23 с.

7. Taylor M. J., Saliba E., Laugier J. Use of evoked potentials in preterm neonates // Arch. Dis. Child. — 1996. — Vol. 74 (SI). — F70-6.

8. Колкер И. А. Применение метода зрительных и слуховых вызванных потенциалов мозга в детской неврологии // Междунар. мед. журнал. — 2003. — Т. 9, № 2. — С. 48-52.

9. Колкер И. А. Использование потенциала P300 в анализе когнитивных функций у детей // Нейрофизиология / Neurophysiology. — 2002. — № 34 (4). — С. 307-312.

10. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.

11. Гельман В. Я. Медицинская информатика: Практикум. — СПб.: Питер, 2001. — 480 с.

12. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. — М.: Издательский центр «Академия», 2002. — 384 с.

13. Physiopathology of ocular movements in infantile cerebral paralysis / R. Escobar, A. Ronquillo, F. Escobar, M. Alvarez-Morujó // Rev. Esp. Fisiol. — 1989. — Vol. 45. Suppl. — P. 289-292.

14. Borg E. Perinatal asphyxia, hypoxia, ischemia and hearing loss // Scand Audiol. — 1997. — Vol. 26 (2). — P. 77-91.

15. Новикова Л. А. Нейрофизиологические механизмы зрительной и слуховой депривации // Физиол. человека. — 1986. — Т. 12, № 5. — С. 844-856.

МУЛЬТИМОДАЛЬНІ ВИКЛИКАНІ ПОТЕНЦІАЛИ В ДІАГНОСТИЦІ СЕНСОРНИХ ТА НЕВРОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ З ДИТЯЧИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ

Проведено дослідження зорових, слухових та когнітивних викликаних потенціалів мозку в 126 дітей за спастичними формами ДЦП. Виявлено статистично вірогідні відмінності параметрів ВП дітей, хворих на ДЦП, від норми, при цьому високий відсоток порушень ВП свідчить про наявність патологічних змін на різних рівнях зорового та слухового аналізаторів. Виявлені характерні для різних форм ДЦП особливості змін ВП. Показано високу інформативність методів ВП при обстеженні даного контингенту хворих та обґрунтовано доцільність його використання у діагностиці сенсорних порушень.

Ключові слова: дитячий церебральний параліч, зорові, акустичні викликані потенціали.

THE MULTIMODAL EVOKED POTENTIALS IN DIAGNOSIS OF SENSORY AND NEUROLOGICAL DYSFUNCTIONS OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

126 children from 1 to 14 years of age with spastic forms of cerebral palsy were investigated with multimodal methods of evoked potentials (visual, acoustical, cognitive).

There had been revealed statistical differences in EP in children with cerebral palsy from the control group. The differences of EP indicate pathological dysfunction on the different level of visual and acoustical systems of the brain. There had been shown high level of reliability of EP methods for investigation of children with cerebral palsy and expediency of its using in diagnosis of sensory and neurological dysfunctions was proven.

Key words: cerebral palsy, visual, acoustic evoked potentials.

УДК 616-07:612.1/2.015.3

А. В. Паненко

**ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ ПАТОЛОГІЇ СЕРЦЯ
КОРОНАРОГЕННОГО ГЕНЕЗУ
МЕТОДАМИ САНОГЕНЕТИЧНОГО МОНІТОРИНГУ**

*Одеський державний медичний університет,
Клінічний санаторій ім. В. П. Чкалова, Одеса, Україна*

Серцево-судинні захворювання, зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), є найчастішою причиною смерті в дорослих осіб і осіб похилого віку в більшості розвинених країн. При проведенні аналізу матеріалів робочої групи Європейського товариства кардіологів (вікова категорія 45–74 роки) виявилось, що в Європі на серцево-судинні захворювання припадає близько 40 % смертності. Тому актуальність дослідження саногенетичних умов формування ІХС є надзвичайною [1; 3; 4; 6; 19].

Характерними ознаками ІХС є епізоди транзиторної коронарної недостатності, глибока ішемізація міокарда з формуванням більш-менш значної зони дистрофії, рецидивуючі коронарні кризи, що ініціюють комплекс адаптаційних і патологічних змін, які в сумі якісно змінюють стан м'яза серця

[4; 17]. Кожна з цих патологічних ситуацій має свої клінічні критерії, характеризується відповідними порушеннями метаболізму і структури скорочувального міокарда, що є предметом систематичного вивчення [4; 7; 13; 14].

В останні роки встановлено, що кінетичні характеристики кардіоміоцитів тісно залежать від коронарного кровообігу і порушуються вже при зниженні його обсягу на 30 % від базового рівня. Однак акінезія міокарда виникає лише після зниження його гемоперфузії більше ніж на 70 %. Якісні відмінності різних зон м'яза серця, очевидно, визначаються вимиканням контрактильної функції міокарда вже на початкових етапах патологічного процесу [4].

Метою цього дослідження була диференціація саногенетичних передумов формування

даної патології та визначення поліфункціональних критеріїв її клінічної обтяженості з урахуванням поліетіологічності даної патології, в основі якої лежать різні чинники, починаючи від спадкових (генетично детермінованих) [1; 4], метаболічних (як ендо-, так і екзогенної природи) [6; 7; 13; 14; 16], дизрегуляторних (різні рівні ураження центральних та периферійних ланок вегетативної нервової системи) [1; 4; 9; 17; 18], що призводять до порушення коронарного кровообігу.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення встановленої мети нами на етапі медичної реабілітації обстежено 73 особи чоловічої та жіночої статі віком від 38 до 70 років (середній вік становив $63,3 \pm 13,1$)

року) з ІХС, що відповідно до клінічної обтяженості, в свою чергу, диференціювалися на 3 рівні.

Для визначення рівня клінічної обтяженості використано алгоритм, який враховував наявність основного патологічного процесу й уражень інших органів і систем.

З цією метою за рівень клінічної обтяженості були прийняті такі критеріальні оцінки:

1 — у клінічному анамнезі зазначено тільки діагноз основного захворювання (мінімальна обтяженість);

2 — основне захворювання супроводжує додатковий патологічний процес (припустима обтяженість);

3 — основне захворювання супроводжує два і більше патологічних процеси (підвищена обтяженість).

Згідно з даними критеріями серед обстеженої групи пацієнтів із ІХС хворі диференціювалися тільки на 2 групи:

1-ша група — пацієнти з припустимим рівнем клінічної обтяженості (22 особи);

2-га група — пацієнти з підвищеним рівнем клінічної обтяженості (51 особа).

Враховуючи патофізіологічний механізм формування ІХС, коли зростання клінічної обтяженості пов'язано з порушенням контрактильної функції міокарда, що апріорно є одним із головних критеріїв порушення гемоперфузії міокарда, а за цих умов фактором, що зменшує периферійний кровообіг, такий підхід до розподілу обстежених дозволив нам розглядати рівень клінічної обтяженості з позицій дизадаптації перфузованих органів і тканин до гіпоксії [4; 17]. Тобто, що менша контрактильна здатність міокарда, то в більшій кількості органів і тканин обмежується кровопостачання.

Для оцінки та аналізу саногенетичних умов формування даної патології та визначення функціональної напруженості організму [3; 8; 12] використа-

но методи поліфункціональної саногенетичної діагностики [8]: антропометрію, спіроартеріокардіографію (САКР) [8; 12] та лазерну кореляційну спектроскопію (ЛКС) плазми крові та сечі [2; 10; 11; 15]. Методом поліфункціонального дослідження є САКР, який у режимі одночасної реєстрації дозволяє визначити параметри функціонування серця, судин та системи дихання [12]. Методом дослідження макромолекулярного складу та міжмолекулярних взаємодій у біологічних рідинах є ЛКС, який дозволяє визначити спрямованість та вираженість зрушень у гуморальному та тканинному (залежно від біологічної рідини) гомеостазах [2; 10; 11; 15].

Для аналізу й оцінки стану було використано алгоритм, який базується на методі непараметричної статистики (метод центильних таблиць), що дозволяло оперувати окремими показниками, незважаючи на вид розподілу [5; 8; 12]. Всі показники оцінювались згідно зі стативо-віковими особливостями розподілу.

Нагадаємо, що за допомогою антропометрії та САКР можна адекватно встановлювати рівні функціонального напруження в таких системах:

- 1) стану конституції;
- 2) регуляції скорочувальної функції серцевого м'яза;
- 3) вегетативної регуляції серцевого ритму;
- 4) підтримки артеріального тиску;
- 5) вегетативної та барорефлекторної регуляції артеріального тиску;
- 6) регуляції дихання;
- 7) гемодинаміки [12].

За допомогою ЛКС оцінювали та аналізували стан гуморального та тканинного (ниркового) гомеостазу, а саме:

- 1) спрямованість та вираженість зрушень у гуморальному гомеостазі;
- 2) спрямованість та вираженість зрушень у тканинному гомеостазі;

3) спрямованість метаболізму;

4) злагоженість гуморального та тканинного метаболізму;

5) схильність до уролітіазу [2; 10].

В основу аналізу покладено метод оцінки функціональної напруженості кожної з перерахованих систем. Загальну ситуацію з функціональною напруженістю даного контингенту проаналізували з урахуванням співвідношень за кожною системою окремо і за сумарним функціональним балансом організму в цілому, які ми оцінювали як: збалансований (1); достатній (2); напружений (3). Для об'єктивності такого підходу порівнювали отриманий результат з тим, що апріорно розрахований для необтяженої верифікованими захворюваннями нормологічно зваженої популяції, побудований з урахуванням стативо-вікового ранжиру всіх параметрів. Згідно з запропонованим способом, апріорна нормологічна популяція має співвідношення 3 рівнів, як: 1–50 %, 2–40 %, 3–10 % [8].

Результати дослідження та їх обговорення

У жодному з випадків серед дослідженого контингенту не зафіксовано мінімальної обтяженості ІХС, а кількість пацієнтів із підвищеним рівнем більше ніж удвічі перевищувала кількість пацієнтів із припустимим рівнем клінічної обтяженості. Досить суттєвими визначалися відмінності у стативо-віковому розподілі цих груп. Якщо середній вік у групі з припустимим рівнем клінічної обтяженості становив (60,7±9,8) року при значному переважанні чоловіків (73 %), то в групі з підвищеним рівнем клінічної обтяженості середній вік становив (67,5±8,9) року при значному переважанні жінок (63 %).

Аналізуючи результати ЛКС-дослідження плазми кро-

ві у хворих на ІХС (табл. 1), слід відзначити, що стан гуморального гомеостазу як нормологічний визначався лише в 11 % випадків, причому 3/4 із них при допустимому рівні клінічної обтяженості. Серед означених симптомокомплексів найбільший відсоток становлять зрушення у гуморальному гомеостазі у бік алергізації (39 %) та інтоксикації (28 %). Розглядаючи результати дослідження тканинного гомеостазу, за даними ЛКС-дослідження сечі, слід відзначити більш-менш рівномірний розподіл зрушень за виділеними симптомокомплексами та значну зустрічальність неідентифікованих зрушень (25 %). Досить показовою є диференціація зрушень у плазмі та сечі за рівнем, яка в цілому у цих біологічних рідинах має наближений розподіл (17:33:50 у плазмі та 15:19:66 у сечі) з певним переважанням внеску виражених зрушень у сечі. За спрямованістю гуморального метаболізму визначається значне (у 2,5 разу) переважання анаболізму, у тканинному (нирковому) гомеостазі, навпаки, переважними є катаболітичні зрушен-

ня (2 рази), що підтверджується аналізом злагоженості зрушень у плазмі та сечі (злагожені та незлагожені), які в цілому по групі зустрічалися в однаковій кількості випадків [10].

Малоінформативними щодо диференціації саногенезу при даній патології виявилися результати дослідження сечі на наявність уропротеїнів Тамма — Харсвела, які беруть безпосередню участь у процесах уролігіазу. Так, у 24 % випадків при ІХС уропротеїни в сечі не визначались, у 38 % випадків уропротеїн визначався та у такій же кількості випадків детектувалися зрушення, що свідчили про дистрофічні ураження тканини нирок [11].

На наступному етапі аналізу визначено загальний рівень функціональної напруженості організму в досліджених групах.

Аналізуючи загальний рівень функціональної напруженості організму при означених рівнях клінічної обтяженості організму (табл. 2), слід відзначити досить суттєве його відхилення порівняно з усіма дослідженими нозологічними

групами [12]. Привертає увагу певна диспропорція між внеском у загальний розподіл збалансованих станів при припустимому та підвищеному рівнях клінічної обтяженості, яких при останньому більше. Однак, за внеском достатніх та напружених станів у розподіл спостерігається очікувана ситуація, коли при підвищеному рівні відзначається більше функціонально напружених та менше функціонально достатніх станів. Можливість інтерпретації таких розподілів досить чітко реалізується з позицій адаптогенезу. З одного боку, використаний алгоритм формування груп передбачає, що при допустимому рівні клінічної обтяженості в організмі наявний додатковий патологічний процес, що при розвитку патологічного сліду спричинює менш значні функціональні відхилення. Ті відхилення, що формуються, функціонально компенсують основне захворювання, а зростання функціональної напруженості відбувається більш поступово. З іншого боку, більш клінічно обтяжена патологія коронарного кровообігу при-

Таблиця 1

Результати ЛКС-дослідження плазми крові та сечі у хворих на ІХС з розподілом за симптомокомплексами, %

Симптомокомплекс	Ступінь вираженості зрушень у крові			Разом	Ступінь вираженості зрушень у сечі			Разом
	Початковий	Помірний	Виражений		Початковий	Помірний	Виражений	
Норма		11		11		5		5
Алергізація	-	17	22	39	-	-	-	-
Інтоксикація	-	11	17	28	5	-	5	10
Катаболічний (кров) / Дистрофічний (сеча)	-	-	-	-	-	10	-	10
Автоімунізація	5	6	-	11	-	-	15	15
Дистрофічний (кров) / Катаболітичний (сеча)	-	-	-	-	5	5	-	10
Інтоксикаційно-алергічний	-	-	-	-	10	-	-	10
Дистрофічно-алергічний (кров) / Алергічно-автоімунний (сеча)	-	11	-	11	15	-	-	15
Автоімунно-дистрофічний (кров) / неідентифіковані (сеча)	-	-	-	-	25	-	-	25
Всього				100				100

Загальний рівень функціональної напруженості організму залежно від рівня клінічної обтяженості хворих на ІХС

Нозологічна група	Рівень клінічної обтяженості	Рівень функціональної напруженості організму, %		
		збалансований	достатній	напружений
ІХС	Припустимий	18,2	36,4	45,4
	Підвищений	27,5	19,6	52,9

зводить до значного зменшення адаптаційних резервів організму, коли його функціональний стан залежить від більшої кількості супровідних патологій, що при підвищенні функціонального напруження спричинює у більшості хворих суттєві дизрегуляції як у системі коронарного кровообігу, так і в інших системах. Такий розподіл зайвий раз підтверджує досить напружене функціональне забезпечення у хворих із підвищеним рівнем клінічної обтяженості, яке маловаріативне, а вплив незначних факторів призводить до розвитку значного функціонального напруження організму з можливим зривом адаптаційного процесу.

На наступному етапі аналізу нашим завданням було визначення характерних особливостей функціонально напружених станів із визначенням найбільш напружених систем.

Аналізуючи дані, подані у табл. 3, слід звернути увагу, що за вираженими функціональними напруженнями окремих систем припустимий і підвищений рівень клінічної обтяженості патології коронарного генезу при вираженому функціональному напруженні організму суттєво не відрізняються. Відзначається лише вірогідне збільшення у 1,5 разу виражених функціо-

нальних напружень у системі вегетативного забезпечення серцевого ритму, яке при підвищеному рівні клінічної обтяженості у четвертій частині (25,8 %) хворих визначає функціональне напруження організму. У загальне функціональне напруження організму при обох рівнях клінічної обтяженості досить суттєвим є внесок виражених функціональних напружень у системах конституції, підтримки АТ та його вегетативної регуляції. Заслужовує на увагу незначний відсоток виражених функціональних напружень у системах регуляції скорочувальної функції міокарда, гемодинаміки та вегетативного забезпечення дихання в їх внеску у загальне напруження організму. Але якщо незначний внесок виражених відхилень регуляції скорочувальної функції міокарда та гемодинаміки неочікуваний (навіть на етапі реабілітації), то такі результати дослідження вегетативного

забезпечення дихання можна розглядати як досить очікувані з позицій компенсації ушкоджень системи кардіогемодинаміки та відповідно киснезабезпечення.

Ці дані підтверджуються аналізом внеску збалансованих та достатніх функціональних напружень у досліджених системах у загальне функціональне напруження організму.

Так, щодо системи вегетативного забезпечення дихання, то вона є єдиною, розподіл функціональних напружень за якою є максимально наближеним до апріорно нормологічного та навіть кращим. За жодною з інших досліджених систем розподіл функціональних напружень не нагадує апріорно нормологічний. Максимально наближеним є розподіл при припустимому рівні клінічної обтяженості за вегетативним забезпеченням серцевого ритму. Саме функціональне напруження у вегетативному забезпеченні серце-

Таблиця 3

Розподіл функціональних напружень окремих систем при загальному вираженому функціональному напруженні організму, %

Рівень клінічної обтяженості	Рівень функціонального напруження	Стан конституції	Регуляція скорочувальної функції серцевого м'яза	Вегетативна регуляція серцевого ритму	Підтримка АТ	Вегетативна регуляція АТ	Вегетативна регуляція дихання	Гемодинаміка
Припустимий	збалансований	10	20	40	30	12,5	50	20
	достатній	50	70	50	50	75	50	70
	виражений	40	10	10	20	12,5	0	10
Підвищений	збалансований	18,5	25,9	11	18,5	27,3	50	37
	достатній	51,9	74,1	59,3	59,3	59,1	45,5	55,6
	виражений	29,6	0	25,8	22,2	13,6	4,5	7,4

вого ритму досить суттєво відрізняється при допустимому та підвищеному рівнях клінічної обтяженості, що вказує на прогностичну значущість даного функціонального параметра.

Таким чином, на підставі проведеного саногенетичного моніторингу хворих із патологією коронарогенного генезу можна дійти таких висновків:

1) рівень клінічної обтяженості коронарогенної патології серця не завжди визначає загальне функціональне напруження організму;

2) зміни тканинного гомеостазу неспецифічні, характеризуються значною кількістю неідентифікованих станів; зміни гуморального гомеостазу більшою частиною спрямовані у бік алергізації;

3) специфічними особливостями даної патології слід визнати переважну спрямованість гуморального метаболізму до анаболізму та ниркового (тканинного) гомеостазу до катаболізму;

4) аналіз рівня загальної функціональної напруженості організму дозволив встановити суттєве напруження при всіх рівнях клінічної обтяженості;

5) аналіз рівня функціональної напруженості окремих систем дозволив встановити визначальний внесок у її формування зрушень у стані конституції, підтримці артеріального тиску, вегетативного забезпечення АТ;

6) достатньо значущою в прогнозуванні рівня клінічної

обтяженості визначалася система вегетативного забезпечення серцевого ритму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. — М.: Медицина, 1997. — 235 с.

2. Бажора Ю. И., Носкин Л. А. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине. — Одесса: Друк, 2002. — 400 с.

3. Безматерных Л. Э., Куликов В. П. Диагностическая эффективность методов количественной оценки индивидуального здоровья // Физиология человека. — 1998. — Т. 24, № 3. — С. 79-85.

4. Гавриш А. С. Морфофункциональные аспекты адаптационной и патологической перестройки сократительного миокарда при коронарной недостаточности // Укр. кардіолог. журнал. — 2001. — № 3. — С. 16-19.

5. Генкин А. А., Эмануэль В. Л. Метод бинарных отношений: новые диагностические и исследовательские возможности анализа клинико-лабораторных данных // Клини. лаб. диагностика. — 1995. — № 5. — С. 41-45.

6. Забруднення довкілля як фактор ризику захворювань системи кровообігу населення України // Проблеми медицини. — 1998. — № 1. — С. 55-57.

7. Ишемическая болезнь сердца, хламидийная и хеликобактерная инфекции (популяционное исследование) / Ю. П. Никитин, О. В. Решетников, С. А. Курилович и др. // Кардиология. — 2000. — № 8. — С. 4-7.

8. Комаров Г. Д., Кучма В. Г., Носкин Л. А. Полисистемный саногенетический мониторинг. — М.: МИПКРО, 2001. — 342 с.

9. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы. — М.: Медицина, 1997. — 352 с.

10. Лабораторная неинвазивная технология доклинической диагностики мочекаменной болезни / В. Л. Эма-

нуэль, Н. А. Лисовая, Л. А. Хоровская, Л. А. Носкин // Мед. панорама. — 2002. — № 3. — С. 54.

11. Лисовая Н. А. Новый подход к лабораторной диагностике нарушенного гомеостаза: диагностические возможности лазерной корреляционной спектроскопии в детской нефрологии // Нефрология и диализ. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 67-72.

12. Паненко А. В., Носкин Л. О., Романчук О. П. Индивидуальное санотипирование как основа адресатных коррекционно-реабилитационных заходов // Одес. мед. журнал. — 2004. — № 1. — С. 65-68.

13. Титов В. Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза. — М.: Фонд «Клиника XXI века», 2002. — 495 с.

14. Харченко Н. А. Изменение концентрации некоторых микроэлементов в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и у лиц с дислипотеинемией // Укр. кардіолог. журнал. — 1998. — № 12. — С. 30-32.

15. Интегральные технологии оценки саногенеза / В. Л. Эмануэль, А. А. Генкин, Л. А. Носкин, Ю. В. Эмануэль // Лабор. медицина. — 2000. — № 3.

16. Detection of autoantibodies against oxidized low density lipoproteins and IgG-bound low density lipoproteins in patients with coronary artery disease / A. Boullier, M. Hamon, E. Walters-Laport et al. // Clin. Chim. Acta. — 1995. — Vol. 238, N 1. — P. 1-10.

17. Stress in cardiovascular diseases / T. Esch, G. B. Stefano, G. L. Frichione, H. Benson // Med. Sci. Monit. — 2002. — Vol. 8 (5). — P. 93-101.

18. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the ohasama study / M. Kikuya, A. Hozawa, T. Ohokubo et al. // Hypertension. — 2000. — Nov. — Vol. 36 (5). — P. 901-906.

19. Johansson S. E., Sundquist J. Changes in lifestyle factors and their influence on health status and all-cause mortality // Int. J. Epidemiol. — 1999. — Vol. 28. — P. 1073-1080.

УДК 616-07:612.1/2.015.3

А. В. Паненко

ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ ПАТОЛОГІЇ СЕРЦЯ КОРОНАРНОГЕННОГО ГЕНЕЗУ МЕТОДАМИ САНОГЕНЕТИЧНОГО МОНІТОРИНГУ

У статті розглянуто питання диференціації різних рівнів клінічної обтяженості патології серця за допомогою методів саногенетичного моніторингу.

Використання спіроартеріокардіоритмографії та лазерної кореляційної спектроскопії дозволило виявити деякі саногенетичні особливості формування патології серця коронарного генезу і визначити диференціальні критерії клінічної обтяженості даної патології.

Ключові слова: саногенетичний моніторинг, спіроартеріокардіоритмографія, лазерна кореляційна спектроскопія, патологія серця.

UDC 616-07:612.1/2.015.3

A. V. Panenko

DIFFERENTIATION OF THE HEART PATHOLOGY OF THE CORONAROGENIC GENESIS BY SANOGENETIC MONITORING METHODS

In the article the questions of differentiation of various levels of a clinical burdeness of heart pathology with the help of sanogenetic monitoring methods are considered.

Spiroarthriocardiorhythmography and laser correlation spectroscopy usage has allowed to reveal some sanogenetic features of heart pathology of a coronary genesis formation and to determine differential criteria of clinical burdeness of the given pathology.

Key words: sanogenetic monitoring, spiroarthriocardiorhythmographia, laser correlation spectroscopy, heart pathology.

І. А. Кравченко, канд. хім. наук,
О. І. Александрова,
Н. В. Овчаренко,
В. Б. Ларіонов

КОРЕКЦІЯ СУБСУДОМНОГО СТАНУ, СПРИЧИНЕНОГО ЕТАНОЛОМ ЗА ДОПОМОГОЮ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ

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

Вступ

Добре відомо, що γ -аміномасляна кислота (ГАМК) являє собою головний нейропереносник, який втягнуто у прояви фармакологічних ефектів, що спричинені етанолом [1; 2]. Деякі фармакологічні ефекти етанолу та прояви абстинентного синдрому можуть бути змінені за допомогою екзогенних лігандів ГАМК-медіаторних систем [3–5]. Як було зазначено раніше, одним із проявів алкогольної детоксикації може служити синдром усунення (абстинентний синдром). В експерименті абстинентний синдром повинен визначатися за збільшенням чутливості (граничних величин при виникненні різних компонентів судомних нападів) у досліджуваних тварин при введенні зворотних агоністів ГАМК-рецепторів — бікукуліну та коразолу.

Для кількісної оцінки проявів впливу етанолу визначали мінімальні ефективні дози [5] конкурентних антагоністів ГАМК-рецепторів, що спричиняють клоніко-тонічні судоми та тонічну екстензію після одноразового введення етанолу. Раніше було встановлено, що мінімальні ефективні дози зумовлені станом організму в конкретний момент дослідження — (0,5–1 хв) та оптимальні для вивчення динаміки протисудомного ефекту агоністів ГАМК [6].

Відомо, що для кількісної оцінки фармакологічної дії етанолу розроблені експрес-моделі гострого алкогольного й абстинентного синдрому, який характеризується двома фазами досліджуваної фармакологічної дії етанолу та яка дає можливість її коректної кількісної оцінки [6].

Метою цього дослідження було вивчення можливості корекції абстинентного синдрому за допомогою трансдермального введення похідних 1,4-бенздіазепіну.

Матеріали та методи дослідження

Трансдермальні терапевтичні системи (ТТС) готувалися з 1,2-пропіленгліколю, полівінілового спирту й активної речовини дозою 0,4 мг/см². За активну речовину використовували феназепам і 3-гідроксифеназепам.

Трансдермальне введення феназепаму та 3-гідроксифеназепаму здійснювалося за допомогою ТТС, що аплікувалися дослідженим групам мишей на виголену ділянку між лопатками за 3 год до введення етанолу. Мишей утримували в умовах вільного доступу до води та їжі, що виключають грумінг, при 12-годинному світловому циклі. Етанол вводили інтрагастрально (2 мл/кг), через певний час (10 хв, 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 14 і 24 год)

вводився 1%-й розчин коразолу в хвостову вену з подальшою реєстрацією мінімальних ефективних доз коразолу, що спричиняють клоніко-тонічні судоми (ДКТС) і тонічну екстензію (ДТЕ).

Протисудомна активність на фоні етанолу реєструвалася через визначені проміжки часу після інтрагастрального введення етанолу дозою 2 мл/кг за аналогічною методикою.

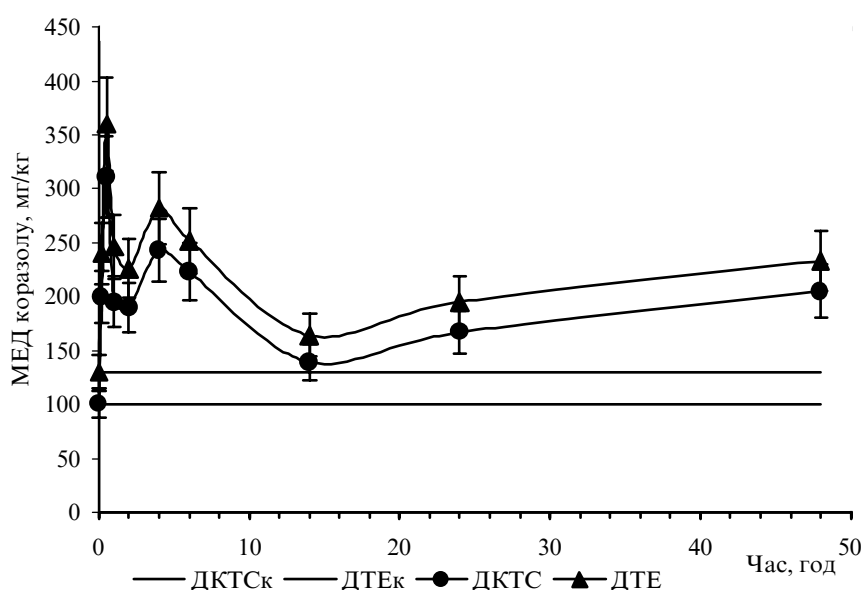
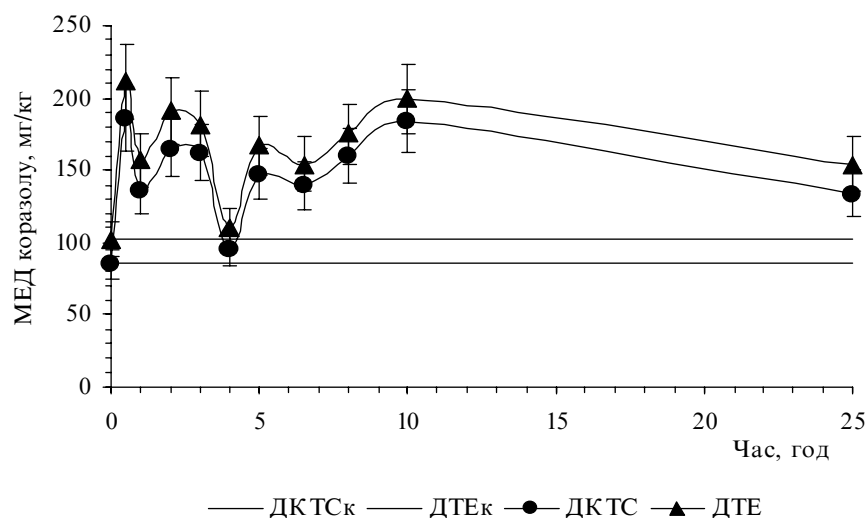
Результати дослідження та їх обговорення

При інтрагастральному введенні етанолу дозою 2 мл/кг з подальшим введенням 1%-го розчину коразолу фіксуються дві фази субсудомного ефекту в інтервалі від 2 до 4 год і від 12 до 14 год (таблиця). Перша субсудомна фаза пов'язана зі збуджувальною дією невеликої кількості алкоголю (гостре алкогольне сп'яніння), а друга — безпосередньо з виникненням синдрому похмілля.

Мінімальні ефективні дози коразолу, що спричиняють судоми за обома показниками (ДКТС і ДТЕ) змінюються з (67,29±7,78) мг/кг (етанол) до (242,56±18,30) мг/кг (етанол+феназепам) для клоніко-тонічних судом та з (98,28±8,37) мг/кг (етанол) до (282,30±21,05) мг/кг (етанол+феназепам) для тонічної екстензії через 4 год після введення етанолу (рис. 1).

Протисудомна активність етанолу щодо антагонізму з коразолом, 2 мл/кг, $M \pm m$

Час, год	МЕД коразолу, мг/кг	
	ДКТС	ДТЕ
Контроль	99,90±1,60	118,60±4,30
0,166	148,10±11,30	188,10±16,80
0,5	145,20±19,10	188,70±16,40
1	142,60±23,20	194,20±29,20
2	69,30±8,70	91,50±9,60
4	67,50±7,70	98,20±8,60
6	162,20±23,10	210,80±20,20
14	100,40±1,60	118,20±4,30
24	156,30±13,40	191,60±14,10

Рис. 1. Корекція субсудомного стану, спричиненого етанолом за допомогою ТТС, що містить 0,4 мг/см² феназепамуРис. 2. Корекція субсудомного стану, спричиненого етанолом за допомогою ТТС, що містить 0,4 мг/см² 3-гідроксифеназепаму

Через 14 год після введення етанолу ці параметри змінювалися з $(99,93 \pm 1,62)$ мг/кг (етанол) до $(138,75 \pm 13,57)$ мг/кг (етанол+феназепам) для клоніко-тонічних судом та з $(118,56 \pm 4,27)$ мг/кг (етанол) до $(164,26 \pm 17,87)$ мг/кг (етанол+феназепам) для тонічної екстензії (див. рис. 1).

Аналогічні результати були отримані при використанні трансдермальної системи, що містить як активну речовину 3-гідроксифеназепам (рис. 2).

Застосування феназепаму і 3-гідроксифеназепаму в складі ТТС сприяє корекції субсудомних фаз. Раніше було виявлено, що процес надходження 3-гідроксифеназепаму до організму відбувається вже в перші 15 хв з моменту аплікації, а феназепаму — у перші години, що пов'язано з різною величиною ліпофільності цих препаратів. Активні речовини при трансдермальному введенні надходять до організму у невеликих кількостях і їх концентрації підтримуються на необхідному стаціонарному рівні протягом усього часу аплікації. Завдяки такому способу введення феназепам у складі ТТС цілком усуває першу субсудомну фазу в інтервалі від 2 до 4 год з моменту введення етанолу (див. рис. 1). На нашу думку, цей факт пов'язаний з тим, що феназепам утворює більш стійкий комплекс із ГАМК-рецепторами, тимчасом як друга субсудомна фаза зменшується, досягаючи рівня контрольних значень. Трансдермальне введення 3-гідроксифеназепаму забезпечує усунення до контрольних значень проявів першої субсудомної фази і збільшення показників щодо ДКТС і ДТЕ в інтервалі прояву другої субсудомної фази практично вдвічі (див. рис. 2).

Висновки

Встановлено можливість корекції абстинентного стану за допомогою трансдермаль-

ного введення похідних 1,4-бенздіазепіну за 3 год до введення етанолу.

Доведено, що застосування 3-гідроксифеназепаму сприяє більш ефективному зменшенню синдрому похмілля (що реєструється приблизно через 12–14 год після введення етанолу), тимчасом як при використанні феназепаму зменшується вираженість першої субсудомної фази (близько 2 год після введення етанолу).

ЛІТЕРАТУРА

1. Буров Ю. В., Ведерников Н. Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. — М.: Медицина, 1985. — 180 с.
2. Mihic S. J. Acute effect of ethanol on GABA_A and glycine receptor function // *Neurochemistry*. — 1999. — Vol. 35. — P. 115-133.
3. Aguayo L. G., Pancetti F. C. Ethanol modulation of gamma-aminobutyric acid A- and glycine-activated Cl⁻ current in cultured mouse neurons // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1994. — Vol. 270, N 1. — P. 61-69.
4. Burk K. J., Harris R. A. Benzodiazepine agonist and inverse agonist ac-

tion on GABA_A receptor — operated chloride channels: 1. Acute effect of ethanol // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1990. — Vol. 253. — P. 706-719.

5. Nutt D. L., Littli H. I., Taylor S. C. Investigating benzodiazepine receptor function in vivo using an intravenous infusion of DMCM // *Eur. J. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 103. — P. 359-362.

6. Golovenko N., Ya. Zinkovsky V. G., Fedorova E. A. Optimizing GABA-RC inverse agonists infusion method in analysis of rapidly reversed effects of tranquilizers and ethanol // *Bull Exp. Biol. Med.* — 1997. — Vol. 123, N 5. — P. 551-554.

УДК 615.1.015.154

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

КОРЕКЦІЯ СУБСУДОМНОГО СТАНУ, СПРИЧИНЕНОГО ЕТАНОЛОМ ЗА ДОПОМОГОЮ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ

Робота присвячена вивченню можливості корекції субсудомного стану, спричиненого етанолом за допомогою трансдермального введення похідних 1,4-бенздіазепіну.

Встановлено, що перша субсудомна фаза найбільш ефективно усувається при трансдермальному введенні феназепаму, а друга — при трансдермальному введенні 3-гідроксифеназепаму. Виявлено, що феназепам і 3-гідроксифеназепам збільшують значення мінімальних ефективних доз коразолу до контрольних значень у другій і першій субсудомних фазах відповідно.

Ключові слова: субсудомний етап, трансдермальне введення, феназепам, 3-гідроксифеназепам.

UDC 615.1.015.54

І. А. Kravchenko, O. I. Aleksandrova, N. V. Ovcharenko, V. B. Larionov

ABSTINENT SYNDROM CORRECTION USING TRANSDERMAL DELIVERY OF 1,4-BENZDIAZEPINE DERIVATIVES

This work is dedicated to the possibility of the 1,4-benzodiazepine derivatives transdermal delivery for abstinent syndrom correction studying.

It was found that first subconvulsive phase is effectively eliminated after transdermal phenazepam administration, though the second phase is obviated after 3-hydroxyphenazepam administration. Phenazepam and 3-hydroxyphenazepam increase the pentylentetrazol doses to the control values in both subconvulsive phases.

Key words: abstinent syndrom, transdermal delivery, phenazepam, 3-hydroxyphenazepam.

УДК 615.835.3.

М. Л. Арясьв, чл.-кор. АМН України, д-р мед наук,
Ю. В. Десятська, канд. мед. наук,
Н. Ю. Горностаєва, канд. мед. наук

ГІПЕРБАРИЧНА ОКСИГЕНАЦІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Одеський державний медичний університет

Клінічне використання методу лікування гіпербаричним киснем у неонатології було вперше запропоновано при асфіксії новонароджених [1]. У численних роботах, присвячених вивченню лікувальної дії методу гіпербаричної оксигенації (ГБО), не враховувалася можлива токсична дія гіпербаричного кисню [2; 3; 5; 8]. Метою наших досліджень було оцінити клінічну ефективність методу

ГБО при гемолітичній хворобі новонароджених (ГХН) і усунути вірогідні побічні дії кисню.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 106 новонароджених із різними варіантами ГХН. Основну групу становили 33 дитини (23 із АВ0-ГХН та 10 з Rh-ГХН) із середнім ступенем перебігу, 23 (10 із АВ0-ГХН та 13 з Rh-ГХН) із тяжким сту-

пенем перебігу ГХН. Контрольну групу становили 40 новонароджених: 20 (10 із АВ0-ГХН та 10 з Rh-ГХН) із середнім ступенем перебігу та 23 (10 із АВ0-ГХН та 13 з Rh-ГХН) із тяжким ступенем перебігу ГХН. В основній групі проводилася запропонована терапія гіпербаричним киснем, у контрольній групі лікування проводилося без включення методу ГБО. Сеанси ГБО прово-

дилися у дитячій барокамері за типом «Мана-2». Компресія велася зі швидкістю 0,1 атн/хв, сатурація протягом 20 хв за тиском 1,5 ата, декомпресія зі швидкістю 0,05–0,08 атн/хв. Кількість сеансів становила 5 на курс лікування. Перший сеанс проводився після встановлення діагнозу в першу добу від моменту народження, потім по одному сеансу з перервою на 24 год.

Клінічна ефективність методу оцінювалася за результатами порівняльного аналізу з урахуванням перебігу клінічних, параклінічних обстежень новонароджених та доповнювалася подальшими спеціальними методами.

Визначення рівня малонового діальдегіду еритроцитів (МДА). Принцип методу полягає в тому, що малоновий діальдегід у кислому середовищі при високій температурі реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, що створює забарвлений триметиновий комплекс із максимумом поглинання при довжині хвилі 532 нм. Рівень МДА розраховувався в мкмоль/л [6].

Визначення перекисної резистентності еритроцитів (ПРЕ). Перекисна резистентність еритроцитів визначалася за методом Р. С. Jager (1968) [4]. Рівень гемолізу розраховувався у пробі на повний гемоліз еритроцитів.

Визначення гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) у крові здійснювалося згідно з методикою, що була запропонована В. Б. Гавриловим, М. І. Мишкорудною (1983). Принцип методу базується на здатності кон'югованих дієнових структур ГПЛ інтенсивно поглинатися при довжині хвилі 232–234 нм, рівень яких розраховувався у відносних одиницях [7].

Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні досліджень встановлено, що в умовах використання методу ГБО в ком-

плексній терапії ГХН мала місце більш сприятлива клінічна динаміка патологічного процесу. В основній групі порівняно з контрольною відмічалася зменшення тривалості жовтяничного синдрому як при середньому ступені ГХН ($(5,1 \pm 0,1)$ доби відносно $(7,2 \pm 0,2)$ доби, $P < 0,05$ при АВ0-ГХН та $(5,7 \pm 0,5)$ доби відносно $(7,4 \pm 0,1)$ діб, $P < 0,05$ при Rh-ГХН), так і при тяжкому ступені перебігу ($(7,2 \pm 0,1)$ доби відносно $(9,2 \pm 0,2)$ доби, $P < 0,05$ при АВ0-ГХН та $(7,5 \pm 0,3)$ діб відносно $(9,7 \pm 0,2)$ діб, $P < 0,05$ при Rh-ГХН).

Ефективність методу ГБО в комплексній терапії ГХН підтверджує той факт, що зменшувався термін проявів неврологічної симптоматики.

Включення у комплексну терапію методу ГБО сприятливо впливає на гепатолієнальний синдром при тяжкому ступені перебігу ГХН. Нормалізація розміру печінки та селезінки в основній групі відносно контрольної була встановлена на $(4,5 \pm 0,3)$ доби відносно $(5,7 \pm 0,2)$ доби ($P < 0,05$) при АВ0-ГХН та на $(5,6 \pm 0,1)$ доби відносно $(6,8 \pm 0,4)$ доби ($P < 0,05$) при Rh-ГХН. При середньому ступені перебігу статистично вірогідних змін щодо динаміки гепатолієнального синдрому не встановлено.

Характеризуючи загальний стан новонароджених основної групи при середньому та тяжкому ступенях перебігу по відношенню до контрольної групи, можна відмітити зменшення термінів порушень загального стану, зригування та здуття кишечника, поліпшення апетиту. В основній групі раніше, ніж у контрольній, відмічалася позитивна динаміка збільшення маси тіла, прискорення термінів епітелізації пупкової ранки, зменшення кількості ускладнень після замінного переливання крові. Про сприятливий вплив на патологічний процес методу ГБО свідчить зменшення термінів перебування новонаро-

джених у пологовому будинку.

Позитивний ефект методу ГБО підтверджують дані параклінічних та спеціальних методів дослідження. Включення в терапію методу ГБО сприяло зниженню рівня білірубіну в сироватці крові новонароджених із ГХН. При середньому ступені перебігу ГХН рівень білірубіну вірогідно знижувався в основній групі порівняно з контрольною на третю добу ($(172,35 \pm 5,71)$ мкмоль/л відносно $(2024,23 \pm 13,44)$ мкмоль/л, $P < 0,05$ при АВ0-ГХН та $(190,32 \pm 6,15)$ мкмоль/л відносно $(225,41 \pm 13,96)$ мкмоль/л, $P < 0,05$ при Rh-ГХН) та на п'яту добу ($(120,12 \pm 4,12)$ мкмоль/л порівняно з $(152,92 \pm 14,88)$ мкмоль/л, $P < 0,05$ при АВ0-ГХН та $(102,11 \pm 3,17)$ мкмоль/л порівняно з $(150,22 \pm 22,23)$ мкмоль/л, $P < 0,05$ при Rh-ГХН). Аналогічна позитивна динаміка була виявлена при аналізі рівня білірубіну при тяжкому ступені АВ0-ГХН та Rh-ГХН.

Враховуючи можливу потенційну токсичну дію гіпербаричного кисню, з метою оцінки адекватності та безпеки рекомендованого режиму було вивчено вплив сеансів ГБО на інтенсивність процесів ПОЛ. Функціональний стан антиоксидантної системи оцінювали за кількістю перекисного гемолізу у крові новонароджених основної групи порівняно з контрольною. Дані табл. 1–2 свідчать, що рекомендований режим ГБО не викликає зростання рівня МДА та ГПЛ, також не спричинює зростання перекисного гемолізу еритроцитів у крові новонароджених основної групи порівняно з контрольною як при середньому, так і при тяжкому ступені перебігу АВ0 та Rh-ГХН.

Висновки

Отримані результати вказують на ефективність включення до комплексного лікування ГХН методу ГБО. Безпечність

Вплив сеансів ГБО на інтенсивність процесів ПОЛ та показники перекисної резистентності еритроцитів при середньому ступені тяжкості ГХН, $M \pm m$

Контингент новонароджених	МДА, мкмоль/л		ГПЛ, відн. од.		ПРЕ, %	
	3-тя доба	5-та доба	3-тя доба	5-та доба	3-тя доба	5-та доба
ГХН за АВ0-несумісністю						
Основна група, n=23 P_{1-2}	2,70±0,08	2,89±0,12	0,70±0,09	0,47±0,05	21,00±0,60	24,80±0,90
Контрольна група, n=10	2,68±0,02	2,97±0,04	0,68±0,12	0,50±0,04	20,60±0,70	26,70±1,20
ГХН за Rh-несумісністю						
Основна група, n=10 P_{3-4}	2,81±0,07	2,95±0,12	0,75±0,04	0,53±0,05	22,30±1,50	26,90±0,80
Контрольна група, n=10	2,74±0,04	3,03±0,08	0,82±0,07	0,51±0,02	21,30±0,90	28,30±1,20

Таблиця 2

Вплив сеансів ГБО на інтенсивність процесів ПОЛ та показники перекисної резистентності еритроцитів при тяжкому ступені тяжкості ГХН, $M \pm m$

Контингент новонароджених	МДА, мкмоль/л		ГПЛ, відн. од.		ПРЕ, %	
	3-тя доба	5-та доба	3-тя доба	5-та доба	3-тя доба	5-та доба
ГХН за АВ0-несумісністю						
Основна група, n=103 $*P_{1-2}$	3,21±0,07	2,94±0,05	0,96±0,08	0,89±0,06	32,8±1,3	34,3±1,5
Контрольна група, n=10	3,17±0,05	3,02±0,06	1,00±0,11	0,82±0,12	34,6±2,2	37,9±1,8
ГХН за Rh-несумісністю						
Основна група, n=10 $*P_{3-4}$	3,29±0,07	3,08±0,06	1,17±0,09	0,90±0,11	34,2±1,9	36,5±1,5
Контрольна група, n=10	3,24±0,03	3,14±0,05	1,20±0,12	0,86±0,09	35,3±1,9	38,9±1,4

Примітка. $P > 0,05$.

режимів забезпечується при моніторингу показників перекисного окислення ліпідів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аствацатрян В. А., Асланян Р. Л., Адамян Л. А. Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию // Тез. докл. VIII съезда детских врачей Укр. ССР. — Тернополь, 1987. — С. 184-185.

2. Асоян А. В. Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении гипербилирубинемии у новорожденных с гемолитической

болезнью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985. — 14 с.

3. Белокуров М. Ю., Степанков А. А., Кирсанов Б. И. Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии коматозных состояний у детей // Педиатрия. — 1998. — № 2. — С. 84-87.

4. Воскресенский О. Н., Туманов В. А. Ангиопротекторы. — К.: Здоров'я, 1982. — 120 с.

5. Применение гипербарической оксигенации в комплексе лечения гемолитической болезни новорожденных / В. И. Кулакова, Е. В. Меркулова, В. П. Агеенко и др. // Гипербарическая оксигенация в акушерстве и неонатоло-

гии. — М., 1981. — С. 105-109.

6. Ланкин В. З., Гуревич С. М., Бурлакова Е. Б. Изучение аскорбатзависимого перекисления липидов тканей при помощи теста с 2-тиобарбитуровой кислотой // Биоантиокислители: Тр. МОИП. — 1975. — С. 73-78.

7. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. проф. М. А. Базарновой. — К.: Вища шк., 1982. — Ч. 2. — 175 с.

8. Tension pneumothorax associated with hyperbaric oxygen therapy / D. G. Myrphy, E. P. Sloan, R. G. Hart et al. // Am. J. of Emergancy Medicine. — 1991. — Vol. 9, N 2. — P. 176-179.

УДК 615.835.3

М. Л. Аряев, Ю. В. Десятська, Н. Ю. Горностаєва
ГІПЕРБАРИЧНА ОКСИГЕНАЦІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ НОВОНАРОДЖЕНИХ

У статті подано результати дослідження включення до комплексної терапії гемолітичної хвороби новонароджених методу гіпербаричної оксигенації. Встановлено, що запропоновані режими ГБО сприяють стабілізації стану новонародженого, зникненню патологічних змін і не викликають побічних ефектів.

Ключові слова: гемолітична хвороба, новонароджені, гіпербарична оксигенація.

UDC 615.835.3

M. L. Aryayev, Yu. V., Desyatska, N. Yu. Gornostayeva
HYPERBARIC OXYGENATION IN COMPLEX THERAPY OF NEWBORNS' HEMOLYTIC DISEASE

This paper investigates the question of involving the hyperbaric oxygenation method in complex therapy of newborns' hemolytic disease. It is argued here that the examined regimes of hyperbaric oxygenation contribute both to stabilize newborns state and eliminate pathological changes. They don't provoke any aggravation.

Key words: hemolytic disease, newborns, hyperbaric oxygenation.

УДК 577.118.004:616-085:616-036.12

Д. О. Мельничук, акад. НАН України, д-р біол. наук, проф.,

В. О. Пахомова, д-р мед. наук,

Г. Ф. Білоклицька, д-р мед. наук, проф.,

О. О. Пахомова, канд. біол. наук,

П. В. Дорощенко,

О. О. Протункевич, канд. біол. наук,

М. Ф. Коновалов, канд. мед. наук,

А. В. Дорощенко

ПРИНЦИПОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА ЗАСОБІВ І МЕТОДІВ ІНТЕГРАЛЬНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ТА БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ РОЗПОВСЮДЖЕНИХ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН

*Інститут біохімії ім. А. В. Палладіна НАН України,
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика,
Одеський державний медичний університет*

Вступ

Хронічні неінфекційні захворювання сьогодні становлять понад 65 % у загальній структурі смертності населення, внаслідок чого їх профілактика є найважливішим завданням медичної науки та служби охорони здоров'я. Втім, профілактика хронічних захворювань проводиться, головним чином, за рахунок заходів вторинної профілактики, тобто лікування осіб, які вже мають ознаки захворювання, а первинна профілактика — боротьба із факторами ризику та їх усунення — ще не стали щоденним засобом у профілактиці лікувальних та гігієнічних закладів. Єдиним реальним шляхом розв'язання цієї проблеми є впровадження державної системи інтегральної профілактики, що рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я. Вирішення питань профілактики лише шляхом екстенсивного розвитку мережі лікувальних закладів, поліпшення вторинної профілактики, підвищення рівня спеціалізованої медичної допомо-

ги і посиленої розробки традиційних комплексних систем профілактики окремих захворювань вважається недостатнім. Важливим фактором при цьому є економічна доцільність поліпшення здоров'я населення методами інтегральної профілактики порівняно з великою кадровою потребою та матеріальними витратами, необхідними у разі попередження окремо кожного з основних найпоширеніших хронічних захворювань.

Ключовою науковою концепцією, що лежить в основі інтегрального підходу до розробки системи первинної профілактики та лікування розповсюджених захворювань людини, є визнання того, що відносно невелика кількість факторів ризику екзогенного походження спричинює та посилює перебіг багатьох серцево-судинних, нервово-психічних, ендокринних, легеневих, гастроентерологічних, стоматологічних та інших захворювань.

Принциповим обґрунтуванням розробки системи інтегральної первинної профі-

лактики розповсюджених хронічних захворювань людини і тварин є встановлений розробками провідних наукових і медичних закладів країни той факт, що одним із найуніверсальніших типових порушень метаболізму та імунітету альтернативного характеру є взаємопов'язані зміни кислотно-лужної рівноваги та ферментативних систем обміну основних класів полімерів. Фактори ризику, включаючи мікробну проникність, ще на стадії «передхвороби» спричинюють в організмі лише дві форми порушення гомеостазу: компенсовані метаболічний ацидоз та метаболічний алкалоз [1–7]. Основними положеннями зазначеної концепції є:

1. Подальший розвиток ендогенних факторів ризику залежно від порушення конкретних компенсаторних механізмів під впливом різних зовнішніх та внутрішніх дій сприяють прояву розповсюджених хронічних захворювань. Так, за результатами власних досліджень та літературними даними, можна зробити висновок,

що розвитку цукрового діабету, захворювань нирок, гіпертонічної хвороби, виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, атеросклерозу, пародонтиту, пародонтозу, рахіту, злоякісних пухлин сприяє метаболічний ацидоз, який виникає через дію на організм таких широко розповсюджених факторів, як гіподинамія та гіпокінезія, деаферентація, іммобілізаційний та хірургічний стреси, незбалансоване харчування із надлишком у раціоні білків. Емоційний стрес, надлишок у раціоні вуглеводів, променеве й лазерне ураження лежать в основі розвитку метаболічного алкалозу, що призводить до виникнення кардіоміопатії, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, гепатитів, виразкової хвороби шлунка, тиреотоксикозу, атеросклерозу, карієсу, вірусних захворювань тощо [8–24]. Виявлення та усунення ендогенних факторів ризику ще на етапі передхвороби є принциповою основою сучасної системи інтегральної профілактики розповсюджених захворювань [15–24].

Якщо фоном для розвитку окремих груп захворювань є явища компенсованого метаболічного ацидозу й алкалозу, то пусковим механізмом розвитку окремих патологічних станів є порушення певних компенсаторних механізмів, призначених підтримувати постійність рН. Так, кардіоміопатії, ішемічна хвороба серця, в тому числі й інфаркт міокарда, дифузні хвороби сполучної тканини, гепатит розвиваються на фоні компенсованого метаболічного алкалозу. Однак при кардіоміопатії спостерігають порушення компенсації з боку дихальної системи, при ішемічній хворобі серця та інфаркті міокарда відмічено істотне зниження утворення органічних кислот у гліколізі та трикарбоновому циклі. При дифузних хворобах сполучної тканини та гепати-

тах, навпаки, виявляють надмірне утворення органічних кислот із розвитком явищ вторинного ацидозу, що призводить до прискороного використання усіх компонентів сполучної тканини (мукополісахаридів і білків) у компенсаторних механізмах підтримки кислотно-лужного балансу [9–11; 15–18].

2. Концентрація іонів водню у крові й тканинах є фізіологічною перемінною, що суворо контролюється. Сумісні з життям межі коливань рН від 7,0 до 7,8 відповідають змінам концентрації іонів водню на таку незначну величину, яка свідчить про в 100 000 разів більшу чутливість організму до змін концентрації іонів водню порівняно зі змінами вмісту іонів калію та в мільйон разів — порівняно з коливаннями вмісту іонів натрію у здорової людини [2].

Навіть слабкі зрушення рН можуть дуже сильно впливати на швидкість метаболічних процесів та стабільність білків. Тому всі організми прагнуть до підтримки постійності цих величин. При біологічних значеннях рН імідазольні групи гістидину є напівпротонованими, що дозволяє їм унікальним чином виконувати різноманітні функції, які потребують зворотного приєднання та відщеплення протонів. Зворотне протонування є критичним етапом таких процесів як:

— взаємодія ферменту з лігандом;

— фаза каталізу ферментативної реакції;

— структурні переходи в молекулах білків;

— реакції в буферних системах.

На ранніх етапах еволюції первинної клітини шляхом добору виконання цих функцій почав здійснювати гістидин, тому що величина його значення рН (він при цьому є напівпротонованим) відповідає максимальній іонізації внутрішньоклітинних метаболітів, що

дозволяє утримувати його в клітині [2; 3].

3. Механізми підтримування кислотно-лужного балансу. Аналіз результатів численних досліджень особливостей обміну речовин у людини, залежно від стану кислотно-лужної рівноваги, дозволив встановити основні закономірності. Організм має кілька видів механізмів, здатних підтримувати кислотно-лужну рівновагу. Крім трьох основних систем підтримки кислотно-лужного гомеостазу в організмі людини (респіраторної, екскреторної та буферної), останнім часом встановлено існування четвертої — метаболічної [25]. Ця система являє собою сукупність визначених змін спрямованості й інтенсивності обміну вуглеводів, ліпідів, амінокислот, нуклеотидів (відповідно білків та нуклеїнових кислот), що мають місце безпосередньо в клітинах у відповідь на порушення кислотно-лужної рівноваги в організмі. Фізіологічне значення цих змін обміну речовин полягає в регулюванні інтенсивності взаємоперетворень сильних органічних кислот та лугів у слабкіші кислоти та луги або в нейтральні сполуки та навпаки.

На ранніх етапах змін кислотно-лужної рівноваги, крім буферної системи, для забезпечення постійності внутрішньоклітинного рН включаються гомеостатичні молекулярні механізми тканин, спрямовані на зв'язування надлишку протонів при ацидозі й утворення органічних кислот при дефіциті протонів у разі алкалозу, так званий метаболічний гомеостаз. Так, діабетоподібна спрямованість обмінних процесів при ацидозі виражається переважанням процесів глюконеогенезу, що супроводжується зв'язуванням іонів водню при утворенні нейтральної сполуки — глюкози. Одночасно зменшується утворення кислих метаболітів у гліколізі та циклі

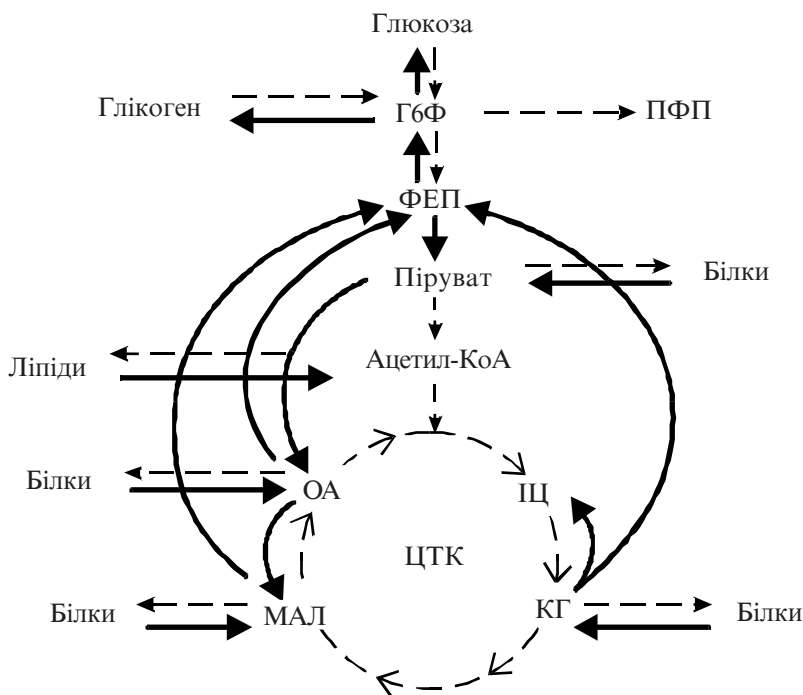


Рис. 1. Біохімічні механізми компенсації метаболічного ацидозу: Г6Ф — глюкозо-6-фосфат; ФЕП — фосфоенолпіруват (фосфоетилпіривовонофазна кислота); Ацетил-КоА — ацетилкоензим А; ІЦ — ізоцитрат (ізолимонна кислота); КГ — кетоглутарат (α -кетоглутарова кислота); МАЛ — малат (малонова кислота); ОА — оксалоацетат; ПФК — пірофосфорна кислота; ЦТК — цикл трикарбонових кислот

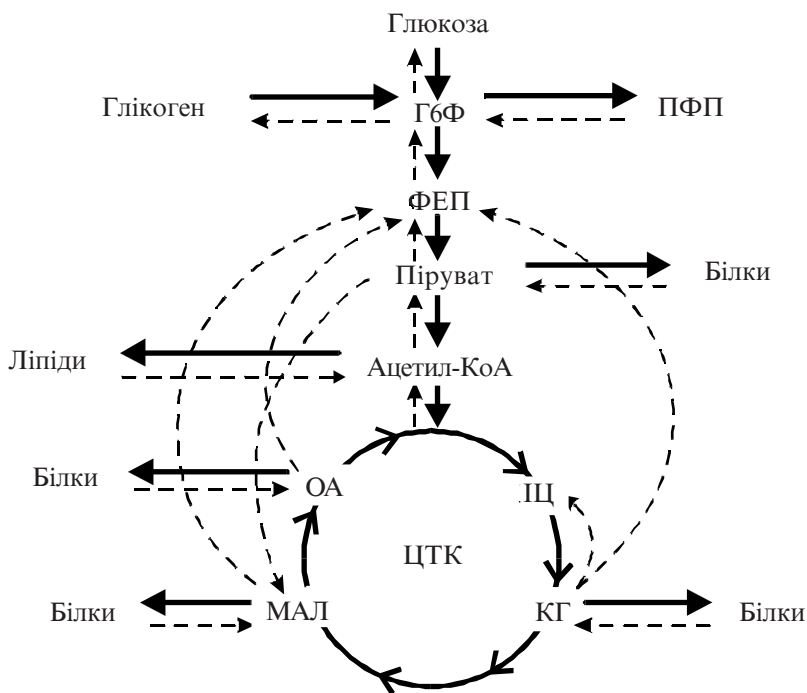


Рис. 2. Біохімічні механізми компенсації метаболічного алкалозу

трикарбонових кислот (рис. 1) [25–40]. При алкалозі, навпаки, прискорення функціонування гліколізу та циклу трикарбонових кислот сприяє утворенню органічних кислот,

спрямованих на підтримку рН. При цьому знижується швидкість процесів глюконеогенезу (рис. 2) [25–40]. Підсилення процесів пероксидації ліпідів в умовах підкисленого середо-

вища й недостатності відновлених метаболітів, у тому числі відновленого глутатіону, збільшує проникність мембран для іонів кальцію, що підтримують прискорене утворення органічних кислот [34–36].

Процес утворення органічних кислот у тканинах знаходиться під багатоступінчастим контролем гормональних та внутрішньоклітинних регуляторів (рис. 3). У регуляції вивільнення при алкалозі катехоламінів беруть участь іони барію, вміст яких у клітині має пряму пропорційну залежність від швидкості секреції катехоламінів. Втім, при алкалозі можливе здійснення всіх подальших змін обміну без участі катехоламінів [33]. Алкалоз, як і катехоламіни, має регуляторний вплив на компенсаторні процеси організму в трьох напрямках. Перший полягає у прискоренні утворення органічних кислот, механізм якого направлений на збільшення вмісту циклічного АМФ та активації протеїнкіназ, що призводить до розпаду глікогену й активації фосфоорилази з подальшою активацією гліколізу. Другий шлях полягає в активації транспорту кальцію крізь мембрани, що веде до активації фосфоорилази. Третій шлях — компенсаторна активація ліпази й ліполізу з подальшим збільшенням вмісту вільних жирних кислот, що характеризує включення метаболічних реакцій, властивих ацидозу (так званий вторинний ацидоз). Усі три шляхи спрямовані на підтримку рН.

Прискорений розпад білків і ліпідів тканин та недостатній їх синтез в умовах підвищення відновних властивостей при ацидозі має істотне значення в розвитку імунодепресії. Стан окисних і відновних властивостей у клітинах та рідинах регулює проліферативні та імунні процеси: швидкість синтезу антитіл, фагоци-

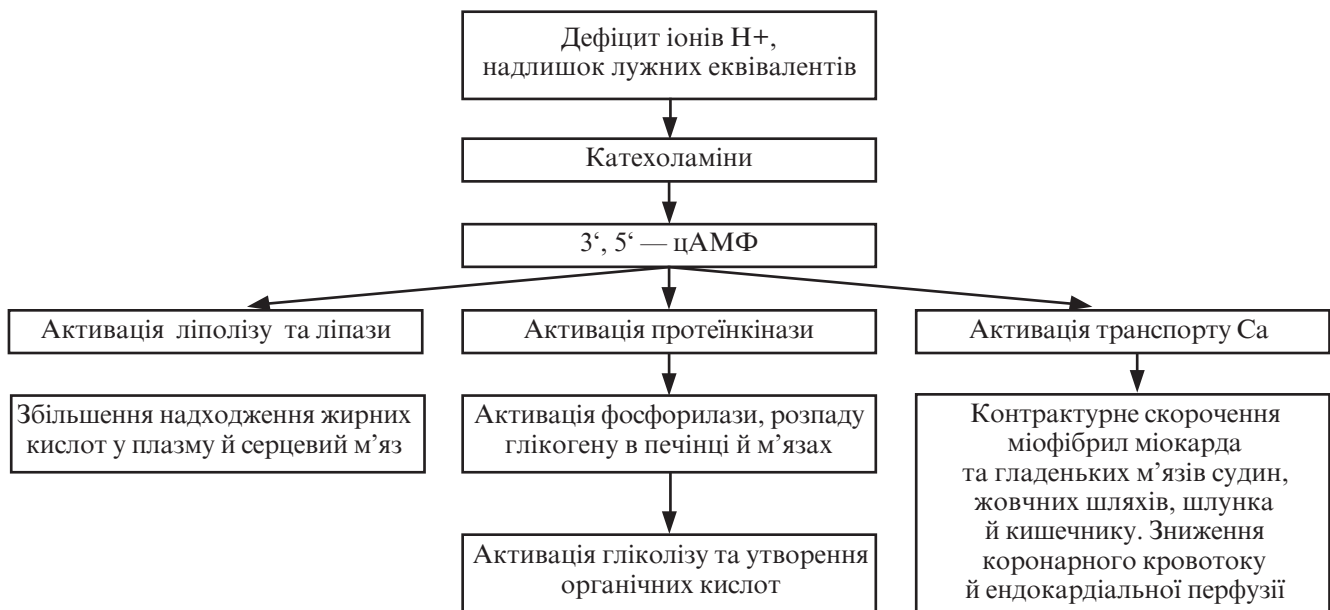


Рис. 3. Схема регуляції основних компенсаторних змін обміну речовин при алкалозі

тозу, активацію В-лімфоцитів антигенами, швидкість процесів аглютинації, інгібування процесів бласттрансформації лімфоцитів, міжклітинну адгезію та ін. [37–39]. Зниження рівня вуглекислоти при ацидозі негативно впливає на біосинтез антитіл, пов'язаний з тим, що антитілоутворення є окремим випадком біосинтезу білків [40]. Зменшення вмісту імуноглобулінів призводить до недостатності антибактеріальної активності фагоцитів та дефектного функціонування гуморальних механізмів імунологічного захисту. Підвищення окисних властивостей у тканинах і рідинах організму при алкалозі та підсилення перекисних процесів є індуктором алергії та апоптозу, фізіологічної незапальної загибелі, деструкції та утилізації клітин [34–35].

4. Засоби інтегральної корекції метаболічного ацидозу та алкалозу. У зв'язку з тим, що на фоні первинних зрушень кислотно-лужного стану можуть розвиватися вторинні зміни протилежного характеру, як це відбувається під впливом використання лікарських засобів та на різних етапах захворювання, краще використовувати засоби, що мають ін-

тегральний коригуючий вплив щодо метаболічного ацидозу та алкалозу [41–44].

Вперше у світовій медичній практиці встановлено властивість інтегральної корекції метаболічного ацидозу та алкалозу в препаратах «Намацит», який був дозволений до медичного застосування Фармкомітетом СРСР у 1991 р. та Фармкомітетом України в 1994 р. для лікування хронічних гепатитів та цирозів печінки різної етіології в дітей та дорослих, гіпоксії вагітних, плода та новонароджених, профілактики та лікування пародонтиту та карієсу. Препарат надійшов у 1997 р. у Державний реєстр лікарських засобів України [45–46] і був запатентований в Україні та Росії як засіб інтегральної корекції метаболічного ацидозу та алкалозу.

На прикладі основних стоматологічних захворювань — пародонтиту та карієсу, які охоплюють практично все населення країни, в патогенезі яких провідну роль відіграють альтернативні зрушення кислотно-лужної рівноваги, встановлено можливість здійснення інтегральної профілактики захворювань препаратом, що має властивості інтегральної корекції метаболічного ацидо-

зу та алкалозу — «Намацитом» [47–48].

Встановлено, що при пародонтиті та пародонтозі в людей та експериментальних тварин знаходять явища компенсованого метаболічного ацидозу, який спричинює розвиток атрофії кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп, що є визначальним симптомом цієї патології [49–52]. Мінеральні компоненти кісткової тканини при цих захворюваннях використовуються для підтримки буферної системи у разі ацидозу загального чи місцевого характеру, а білковий та ліпідний матрикс кісткової тканини використовується в реакціях глюконеогенезу, спрямованих на зв'язування надлишку іонів водню. Активация процесів глюконеогенезу, протеолізу, ліполізу з одночасним інгібуванням гліколізу, циклу Кребса та синтезу жирних кислот і амінокислот відображують компенсаторні механізми гомеостазу при ацидозі. Висунута на основі отриманих даних гіпотеза патогенезу пародонтиту знаходить підтвердження при моделюванні захворювання шляхом відтворення в організмі ацидотичного стану [26; 49–52].

«Намацит» зменшує явища метаболічного ацидозу в тканинах та рідинах організму, попереджує розвиток атрофії кісткової тканини щелеп та надає лікувального й профілактичного ефекту при пародонтиті [50; 51].

Каріозне ураження моделюють за допомогою цукрового раціону, що спричинює в організмі явища компенсованого метаболічного алкалозу [53]. В експериментальних тварин та школярів різного віку виявляють збільшення окисних властивостей у тканинах та рідинах організму, активацію гліколізу та циклу Кребса, переважання дисульфідних сполук, інгібування реакцій глюконеогенезу, що сприяє прискореному утворенню органічних кислот для підтримування рН і запуску ініціальні механізми карієсу [53–59]. При порівнянні карієспрофілактичного ефекту фториду натрію встановлено порівнянний ефект «Намациту» із фторидом. Профілактичний ефект «Намациту» при пародонтиті і карієсі, які характеризуються альтернативними зрушеннями процесів обміну, обумовлений його інтегральними властивостями щодо нормалізації протилежних відхилень кислотно-лужного стану, окисно-відновних процесів, редокс-стану та анаболічних процесів у тканинах і рідинах організму.

Оскільки у більшості людей виявляють одночасно пародонтит і карієс, що обумовлено відхиленнями поперемінно кислотно-лужної рівноваги як у бік закиснення, так і в бік залужності, для інтегральної профілактики цих та інших захворювань необхідно застосовувати засоби інтегральної корекції кислотно-лужної рівноваги та метаболічної системи її регуляції.

На основі препарату розроблено мінеральні концентрати, що містять макро- і мікроелементи, сіль органічної кислоти, домінералізовані води й

напої, які дозволені МОЗ України як профілактичні й лікувально-профілактичні харчові добавки при гепатитах, цирозах печінки, жовчнокам'яній, нирковокам'яній хворобах та інших захворюваннях [60–63; 66–68]. Харчові добавки «Здоровенькі були», «Віта», «Аквавіта», «Здоров'я» тощо також мають властивість інтегральної корекції метаболічного ацидозу й алкалозу, що підтверджується патентами [64; 65].

ЛІТЕРАТУРА

1. *Жалко-Титаренко В. Ф.* Водно-електролітний обмін и кислотно-основное состояние в норме и при патологии. — К.: Здоров'я, 1989. — 195 с.

2. *Форман Г. В.* Физиология кислотно-щелочного состояния в норме и при патологии // Ранняя диагностика болезней обмена веществ. — М.: Медицина, 1986. — 638 с.

3. *Хочачка П., Сомеро Дж.* Биохимическая адаптация. — М.: Мир, 1988. — 568 с.

4. *Walsh P. S., Milligan C. L.* Coordination of metabolism and intracellular acid-base status: ionic regulation and metabolic consequences // *Can. J. Zool.* — 1989. — Vol. 67, N 12. — P. 2994-3004.

5. Пат. 17360 А Україна МКИ 6 А 61 В 5/00. Спосіб оцінки впливу чинників ризику на людину та тварин шляхом оцінки інтегрального функціонального стану організму / Д. О. Мельничук, В. А. Розанов, О. О. Пахомова, В. О. Пахомова. — Опубл. 31.10.97. Бюл. № 5.

6. *Компенсовані зміни кислотно-лужної рівноваги під впливом надлишку амонію хлориду, сахарози, гіподинамії та стресу / В. О. Пахомова, Г. Ф. Білоклицька, Д. О. Мельничук та ін. // Фізіол. журнал. — 1999. — Т. 45, № 5. — С. 68-75.*

7. *Пахомова О. О.* Метаболічна система підтримки кислотно-лужного гомеостазу в організмі під впливом деяких факторів ризику: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — Одеса, 1993. — 27 с.

8. *Принципиальное обоснование и средство интегральной профилактики распространённых хронических заболеваний у моряков / Н. А. Окатьева, Ю. Н. Бондарь, Е. О. Пахомова, О. О. Протункевич // Вісн. мор. медицини. — 2000. — № 4. — С. 19-21.*

9. *Минаков А. И.* Гипертрофическая кардиомиопатия и дистрофия миокарда физического перенапряжения:

Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1990. — 46 с.

10. *Коломиец С. Н.* Влияние фторида натрия на ритмогенез, функциональное состояние сердца, метаболизм и гемостаз при остром инфаркте миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1990. — 22 с.

11. *Бурдейний І. В.* Структурно-функціональні зміни серця та їх корекція у працівників морського транспорту, які страждають на ішемічну хворобу серця: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 1999. — 19 с.

12. *Jasue H., Omote S., Tarizawa A.* Alkalosis — induced coronary vasoconstriction: effects of calcium, diltiazem, nitroglycerin and propranolol // *Amer. Heart. G.* — 1981. — Vol. 102, N 2. — P. 206-210.

13. *Пахомова В. А.* Роль метаболічного ацидоза в патогенезі пародонтита і пути его коррекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1992. — 51 с.

14. *Руденко М. М.* Профилактика кариеса зубов у детей и подростков при нарушениях системы регуляции кислотно-щелочного гомеостаза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1992. — 35 с.

15. *Солдатова А. М.* Роль свободнорадикальных, окислительно-восстановительных процессов и видимого света в патогенезе склеротической макулодистрофии и ее дифференцированное лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Одесса, 1992. — 36 с.

16. *Подгорецький Ю. Н.* Діагностика та спосіб лікування ішемічної хвороби серця на доклінічному ступені осіб плавкладу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 1995. — 26 с.

17. *Белоклицкая Г. Ф.* Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированной фармакотерапии генерализованного пародонтита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1996. — 32 с.

18. *Корда М. М.* Стан антиоксидантної, монооксигеназної та гуморальної імунної систем організму при D-галактозаміновому гепатиті // *Укр. біохім. журнал.* — 1996. — Т. 68, № 1. — С. 72-75.

19. *Принципове обґрунтування розробки системи первинної інтегральної профілактики хронічних неінфекційних захворювань людини та тварин / Д. О. Мельничук, В. О. Пахомова, В. А. Розанов та ін. // Тези доп. VII Українського з'їзду. — К., 1997. — С. 61-62.*

20. *Барабаш Р. Д., Пахомова В. А.* Выявление и предупреждение стоматологических заболеваний в системе

інтегральної профілактики при всеобщей диспансеризации // Организация стоматологической помощи и вопросы ортопедической стоматологии: Тез. Всесоюзной VII конф. — М., 1987. — Т. 1. — С. 9-11.

21. *Ензимопатологія* компенсаторних порушень кислотно-лужної рівноваги — ендогенний фактор ризику розповсюджених захворювань / В. О. Пахомова, Р. Д. Барабаш, О. О. Пахомова та ін. // Тези V Укр. з'їзду біохіміків. — Івано-Франківськ, 1987. — С. 144-145.

22. *Деклараційний пат.* 41650 А Україна МКИ 5 А 61 К 33/00. Спосіб корекції інтегрального функціонального стану організму моряків в умовах тривалого рейсу / Д. О. Мельничук, В. О. Пахомова Ю. М. Бондар, О. О. Пахомова О. О. Протункевич. — Оpubл. 17.09.2001. Бюл. № 8. — 3 с.

23. *Деклараційний пат.* 37814 Україна МКИ 5 А 61 К 33/00. Засіб для інтегральної корекції метаболічного ацидозу та алкалозу біологічних тканин і рідин / Д. О. Мельничук, М. В. Косенко, В. О. Пахомова, Т. Р. Левицький, О. О. Пахомова, О. О. Протункевич. — Оpubл. 15.05.2001. Бюл. № 4. — 3 с.

24. *Лобенко А. А., Пахомова Е. О., Протункевич О. О.* Интегративные регуляторные механизмы остеопороза и пути коррекции // Вісн. курортол., фізіотерап. та мед. реабілітації. — 2002. — № 4. — С. 25-28.

25. *Мельничук Д. А.* Механизмы образования и биологическое значение карбаматов белков // Укр. биохим. журнал. — 1985. — Т. 57, № 3. — С. 98-115.

26. *Мельничук Д. А.* Метаболическая система кислотно-щелочного гомеостаза в организме человека и животных // Укр. биохим. журнал. — 1989. — Т. 65, № 3. — С. 3-21.

27. *Оцінка* порушень кислотно-лужної рівноваги в біологічних тканинах та рідинах / В. О. Пахомова, О. І. Мінаков, С. М. Коломієць та ін. // Тези доп. VII Укр. біохім. з'їзду. — К., 1997. — С. 63-64.

28. *Оцінка* порушень кислотно-лужної рівноваги в тканинах і рідинах організму / В. О. Пахомова, Г. Ф. Білоклицька, О. О. Протункевич та ін. // Фізіол. журнал. — 1999. — Т. 45, № 3. — С. 103-109.

29. *Пат.* 17090 А Україна МКИ 6 А 61 В 5/00. Спосіб визначення зрушень кислотно-лужної рівноваги в біологічних тканинах і рідинах / Д. О. Мельничук, В. О. Пахомова. — Оpubл. 31.10.97. Бюл. № 5. — 8 с.

30. *Великий Н. Н., Пархомец П. К.* Ферментативные аспекты регуляции

внутриклеточного распределения кофакторов и метаболитов в печени крыс // Биохимия животных и человека. — К.: Наук. думка, 1978. — Вып. 2. — С. 47-58.

31. *Великий Н. Н.* Никотинамидные нуклеотиды как факторы регуляции липогенеза // Укр. биохим. журнал. — 1984. — Т. 56, № 4. — С. 369-384.

32. *Деркачев Э. Ф., Кондрашова М. Н., Маевский Е. И.* Прорастание до митохондриального уровня нитей кортикостероидной регуляции // Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма. — М., 1978. — С. 116-126.

33. *Иванов И. И., Коровкин Б. Ф., Маркелов И. М.* Введение в клиническую энзимологию. — Л.: Медицина, 1974. — 270 с.

34. *Маянский А. Н.* Апоптоз // Микробиология для врачей. — Нижний Новгород: Из-во НГМА, 1999. — 393 с.

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

36. *Фармакологическая* регуляция воспаления / Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанова, И. М. Ганджа, Р. Д. Сейфулина. — К.: Здоров'я, 1987. — 141 с.

37. *Соколовский В. В.* Тканевые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальное воздействие // Вопр. мед. химии. — 1988. — № 6. — С. 2-11.

38. *Соколовский В. В.* Тиол-дисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма: Учеб. пособие. — СПб., 1996. — 33 с.

39. *The effect of changes in thiol subcompartments on T-cell colony formation and cell cycle progression: Relevance to AIDS* / M. Levy Elinor, Jianming Wu, Mossi Salibian, H. Black Paul // Cell. Immunol. — 1992. — Vol. 140, N 2. — P. 370-380.

40. *Журавский Н. И., Мельничук Д. А., Лукинов Д. И.* Влияние разных уровней углекислоты крови на биосинтез антител // Доклады Академии наук Украинской ССР, серия «Б». — 1980. — № 1. — С. 65-68.

41. *Протункевич О. О.* Вплив комплексів вітамінів, макро- і мікроелементів на метаболічну систему підтримки кислотно-лужного гомеостазу: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — Одеса, 1998. — 16 с.

42. *Протункевич О. О.* Средство для интегральной профилактики и

лечения пародонтита и кариеса // Вестн. стоматологии. — 1997. — № 3. — С. 168-170.

43. *Засоби* для первинної інтегральної профілактики розповсюджених хронічних захворювань людини / В. О. Пахомова, О. А. Кравцов, О. О. Протункевич та ін. // Сучасні проблеми фармакології: Перший національний з'їзд фармакологів України. — К., 1995. — С. 127.

44. *Экспериментальное обоснование* применения витаминов в комплексном лечении стоматологических заболеваний / В. А. Пахомова, Г. Ф. Белоклицкая, О. В. Деньга, О. О. Протункевич // Вопр. мед. химии. — 1992. — Т. 38, № 4. — С. 57-61.

45. *Постановление Фармкомитета СССР* от 28.11.91 г. (протокол № 18) о разрешении медицинского применения препарата «Намоцит» в стоматологии для профилактики кариеса и лечения пародонтита у детей и взрослых / М. Ф. Гулий, Д. А. Мельничук, В. А. Пахомова и др.

46. *Постанова* Фармакологічного комітету МОЗ України від 31.03.1994 р. (протокол № 3) про медичне застосування у дітей та дорослих препаратів «Намоцит» за новими показаннями в якості карієспрофілактичного засобу та для лікування захворювань пародонта / М. Ф. Гулий, Д. О. Мельничук, В. А. Пахомова та ін.

47. *Пат.* 2014077 Российская Федерация МКИ 5 А 61 К 33/00. Средство для интегральной коррекции метаболического ацидоза и алкалоза / Д. А. Мельничук, М. Ф. Гулий, О. О. Пахомова и др. — Оpubл. 15.06.94. Бюл. № 11. — 4 с.

48. *Пат.* 3041 Україна МКИ 5 А 61 К 33/00. Засіб для інтегральної корекції метаболічного ацидозу та алкалозу / Д. О. Мельничук, М. Ф. Гулий, В. О. Пахомова та ін. — Оpubл. 26.12.94. Бюл. № 5. — 2 с.

49. *А. с.* 1399807 СССР МКИ 4 G 09 B 23/28. Способ моделирования пародонтита / В. А. Пахомова, Д. А. Мельничук, Н. И. Журавский, Г. Н. Крюкова. — Оpubл. 30.05.88. Бюл. № 20.

50. *Белоклицкая Г. Ф., Пахомова В. А.* Патогенетическое обоснование применения нового препарата «Намоцит» в комплексном лечении больных пародонтитом // Вест. стоматологии. — 1994. — С. 3-6.

51. *Нові* можливості корекції метаболічного ацидозу за умов експериментального пародонтиту / Г. Ф. Білоклицька, В. О. Пахомова, Д. О. Мельничук та ін. // Фізіолог. журнал. — 2000. — Т. 46, № 5. — С. 77-82.

52. *Тбілелі С. М.* Літоніт у комплексному лікуванні хворих з гнійною інфекцією м'яких тканин (патогенетичне обґрунтування і результати): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2001. — 20 с.

53. *Пат. 14771 А* Україна МКИ 6 А 61 К 31/00. Спосіб моделювання метаболічного алкалозу / Д. О. Мельничук, В. О. Пахомова, О. О. Протункевич, Л. М. Россаханова. — Оpubл. 30.06.97. Бюл. № 3.

54. *Коновалов М. Ф.* Профілактика карієсу зубів у школярів зі сколіозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Полтава, 2000. — 17 с.

55. *Руденко М. М., Коновалов М. Ф., Новикова Ж. О.* Вплив карієсогенного раціону на показники кислотно-лужної рівноваги крові в експерименті // *Медичні перспективи*. — 2003. — Т. VIII, № 2. — С. 110-112.

56. *Коновалов М. Ф., Цевух Л. Б.* Використання засобів профілактики карієсу зубів в експерименті // *Одес. мед. журнал*. — 2003. — № 5 (79). — С. 28-30.

57. *Регуляторные механизмы метаболіческого алкалоза при карієсогенном раціоне в експерименте / М. М. Руденко, Н. Ф. Коновалов, Ж. А. Новикова, О. О. Протункевич // Вісн. стоматології*. — 2003. — № 4 (41). — С. 10-13.

58. *Влияние минеральных соединений на окислительно-восстановительные свойства тканей при карієсоген-*

ном раціоне в експерименте / М. М. Руденко, Н. Ф. Коновалов, Л. Б. Цевух, О. О. Протункевич // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. — 2003. — № 4. — С. 32-34.

59. *Тбілелі В. В.* Ефективність застосування низькочастотного магнітного поля у комплексному лікуванні остеопорозу при ревматоїдному артриті: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2004. — 24 с.

60. *Минеральный концентрат для приготовления воды доминерализованной профилактической «Здоровенькі були»*. — ТУ У 24762513-001-98 / Д. А. Мельничук, В. И. Циприян, В. А. Пахомова и др. Утв. МОЗ Украины № 5.08.07/252 от 04.02.98 г. Без ограничения срока действия. Регистр. Госстандарта 19.02.98 № 095/003938.

61. *Вода доминерализованная профилактическая «Здоровенькі були»*. — ТУ У 24762513-002-98 / Д. А. Мельничук, В. И. Циприян, В. А. Пахомова и др. — Утв. МОЗ Украины № 5.08.07/253 от 04.02.98 г. Без ограничения срока действия. Регистр. Госстандарта 19.02.98 N 095/003939.

62. *Минеральный концентрат «Вита» для приготовления воды искусственно-минерализованной и доминерализованной лечебно-профилактической «Аквалита»*: ТУ У 00363493-001-97 / Д. А. Мельничук, В. И. Циприян, В. А. Пахомова и др. — Утв. МОЗ Украины 13.03.97 г. № 5.08.07/400. Без ограничения срока действия.

63. *Вода искусственно-минерализованная лечебно-профилактическая «Аквалита»*: ТУ У 00363493-002-97 / Д. А. Мельничук, В. И. Циприян, В. А. Пахомова и др. — Утв. МОЗ Украины 13.03.97 г. № 5.08.07/400. Без ограничения срока действия.

64. *Пат. 23889 А* Україна МКИ 6 А 61 К 31/19, 33/00. Засіб для інтегральної корекції метаболічного ацидозу та алкалозу в біологічних тканинах / В. П. Агашков, В. О. Пахомова, О. О. Протункевич. — Оpubл. 31.08.98. Бюл. № 4.

65. *Пат. 21134 А* Україна МКИ 6 А 61 К 31/00. Засіб для інтегральної корекції метаболічного ацидозу та алкалозу в біологічних тканинах / В. П. Агашков, В. О. Пахомова, О. О. Протункевич. — Оpubл. 27.02.98. Бюл. № 1.

66. *Коваль Ю. М.* Фототерапія в комплексному лікуванні гінгівіту у дітей та підлітків: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2001. — 17 с.

67. *Бережна Е. В., Бережний С. П.* Використання доминерализованої лікувально-профілактичної води «Здоровенькі були» у хворих на хронічні невиразкові коліти у практиці сімейного лікаря / *Матер. 3-ї Укр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Актуальні питання сімейної медицини»*. — 2000. — С. 115.

68. *Экспериментальное обоснование и клиническое применение концентрата «Здоров'я» при остром вирусном гепатите / П. В. Дорошенко, К. Л. Сервецкий, О. О. Протункевич, Ю. Н. Бондарь // Вісн. мор. медицини*. — 2000. — № 3. — С. 28-31.

УДК 577.118.004:616-085:616-036.12

Д. О. Мельничук, В. О. Пахомова, Г. Ф. Білокліцька, О. О. Пахомова, П. В. Дорошенко, О. О. Протункевич, М. Ф. Коновалов, А. В. Дорошенко

ПРИНЦИПОВЕ ОБґРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА ЗАСОБІВ І МЕТОДІВ ІНТЕГРАЛЬНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ТА БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ РОЗПОВСЮДЖЕНИХ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН

Фактори ризику ще на стадії «передхвороби» в організмі спричинюють лише два альтернативних стани метаболічної системи регуляції кислотно-лужного гомеостазу: компенсовані метаболічний ацидоз та метаболічний алкалоз. Для інтегральної профілактики й базисної терапії розповсюджених хронічних захворювань людини і тварин доцільніше використовувати препарати та харчові добавки, які містять регуляторні комплекси мінеральних сполук і мають властивість інтегральної корекції метаболічного ацидозу та алкалозу, такі як «Намоцит», «Здоровенькі були», «Віта», «Акваліта», «Здоров'я» тощо, мають вплив на кислотно-лужний гомеостаз, редокс-стан, окисно-відновні, анаболічні та імунні процеси.

Ключові слова: фактори ризику, кислотно-лужний гомеостаз, мінеральні сполуки, інтегральна профілактика, базисна терапія.

UDC 577.118.004:616-085:616-036.12

D. A. Melnichuk, V. O. Pakhomova, G. F. Beloklitska, O. O. Pakhomova, P. V. Doroschenko, O. O. Protunkevich, M. F. Konovalov, A. V. Doroschenko

ESSENTIAL BASING AND ELABORATION OF MEANS AND METHODS OF INTEGRAL PROPHYLAXIS AND BASIC THERAPY OF SPREAD HUMAN AND ANIMALS CHRONIC DISEASES

The risk factors being still at the “pre-disease” stage in the organism provoke only two alternative fortunes of metabolic regulation system of acid-alkaline homeostasis: compensated metabolic acidosis and metabolic alkalosis. For integral prophylaxis and basis therapy of widespread chronic human and animals diseases it is more preferable to use preparations and food additions, containing the mineral compounds and having properties of metabolic acidosis and alkalosis integral correction, such as: “Namocit”, “Zdorovenki buly”, “Vita”, “Aquavita”, “Zdorovyia”, rendering influence on acid-alkaline homeostasis, redox-state, oxidizing-restoration, anabolic and immune processes.

Key words: risk factors, acid-alkaline homeostasis, mineral compounds, integral prophylaxis, basic therapy.

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Частина II. Абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, порушення системи гемостазу, гіперурикемія

Буковинська державна медична академія

В першій частині* ми розглянули взаємозв'язок між функціональним станом підшлункової залози (ПЗ) та деякими основними складовими метаболічного синдрому, а саме з розвитком інсулінорезистентності, порушенням толерантності до глюкози, дисліпопротеїнемією, активацією вільнорадикального окиснення.

В другій частині пропонуємо продовжити розгляд можливого взаємозв'язку між функціональним станом ПЗ та такими складовими метаболічного синдрому, як абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, порушення системи гемостазу, гіперурикемія.

Абдомінальне ожиріння (рис. 1) **та дисгормоноз** є одними з

* Див. журн. «Досягнення біології та медицини» № 1 (3) 2004 р., стор. 20–27.

ключових моментів розвитку метаболічного синдрому.

Дослідження показали, що значне збільшення маси вісцеральної жирової тканини, як правило, поєднується з метаболічними порушеннями [6; 15]. Вісцеральна жирова тканина, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, більш іннервована, має більш широкую сітку капілярів та безпосередньо сполучається з порталною системою. Вісцеральні адипоцити мають високу щільність β -адренорецепторів (особливо β_3 -типу), кортикостероїдних і андрогенних рецепторів і відносно низьку α_2 -адренорецепторів та рецепторів до інсуліну. Ці особливості визначають високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів та низьку — до антиліполітичної дії інсуліну (особливо в постпрандіальний період).

Причини розвитку абдомінального ожиріння до кінця не з'ясовані. Безсумнівне значення має вік. Цей тип ожиріння розвивається частіше після 30 років і є, очевидно, наслідком вікового підвищення активності гіпоталамуса і, зокрема, системи АКТГ (адренокортикотропний гормон) — кортизол. Це проявляється зниженням чутливості АКТГ до гальмуючих впливів кортизолу, що призводить до хронічної надлишкової секреції кортизолу [29]. Роль кортизолу підтверджує і характерний розподіл жиру, що нагадує синдром Кушинга. Причому абдомінальне ожиріння близьке до синдрому Кушинга не тільки за характерним розподілом жирової тканини, але й тим, що при обох захворюваннях із великою частотою зустрічаються артеріальна гіпертензія (АГ) та порушення толерант-

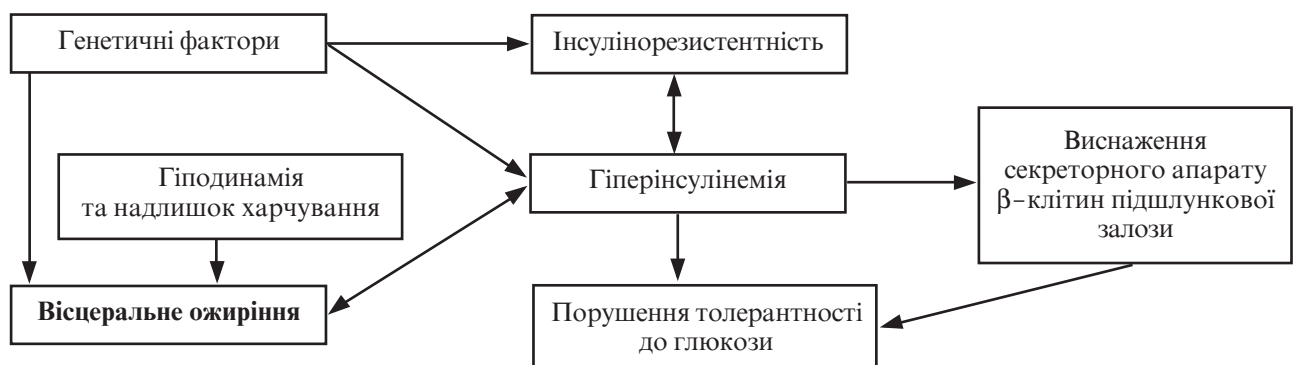


Рис. 1. Вісцеральне ожиріння в патогенезі метаболічного синдрому (І. Є. Чазова, В. Б. Мичка, 2002 р., у модифікації Т. М. Христич, Т. Б. Кендзерської)

ності до глюкози з можливим розвитком цукрового діабету (ЦД). Не виключено, що в основі гіперпродукції кортизолу може лежати генетична схильність. Кортизол стимулює кортизолзалежну ліпопротеїнліпазу (ЛПЛ) на капілярах жирових клітин верхньої половини тулуба, черевної стінки та вісцерального жиру (кортизолзалежна жирова тканина). У результаті збільшується відкладення жиру, розвивається гіпертрофія жирових клітин і настільки характерне абдомінальне ожиріння.

При метаболічному синдромі відомі ще деякі гормональні порушення, крім вищеписаних [2; 15; 17; 39]:

- підвищення рівня тестостерону й андростендіону в жінок;

- зниження рівня прогестерону;

- зниження рівня тестостерону в чоловіків;

- зниження рівня соматотропного гормону;

- підвищення рівня інсуліну;
- підвищення рівня норадреналіну.

Вплив ПЗ на гормональні порушення можливий через клітини нейроендокринної системи. Пankреатичні ендокринні острівці містять А(α), В(β), D(Δ), G, E, F(PP)-клітини [3], що продукують, окрім інсуліну, глюкагону, соматостатину та пankреатичного поліпептиду (ПП) та їхніх попередників, ще амелін та проамелін, хромограмін А, пankреастатин, паратиреоїдзв'язаний пептид, рилізінг-фактор тиростимулюючого гормону, тиротропний гормон (ТРГ), кортикотропін, кортикотропін-рилізінг-гормон, лютеїнізуючий гормон, простагландини, ендогенні опіоїдні гормони та їх попередники та ін. [5]. Деяким із перерахованих вище гормонів властива паракринна функція не тільки на екзо-, але й на ендокринні клітини ПЗ.

Практично всі дослідники доводять наявність ендокрин-

ної пankреатичної недостатності при ХП як у період загоєння, так і в період клінічної ремісії [3]. Можливими механізмами останньої є: паракринні ефекти гормонів і активних пептидів, вплив гормонів гіпоталамуса і гіпофіза, щитоподібної залози, паращитоподібних залоз [18], надниркових залоз, статевих гормонів.

Можливо, однією з причин зниження рівня гормонів у хворих на ХП є порушення процесів розщеплення і засвоєння білків при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ, що може призвести до неповноцінного синтезу гормонів [22]. Не можна заперечувати можливість існування і зворотного зв'язку.

Різні стресові ситуації (інфекція, травма, операція і т. ін.) можуть бути причиною порушення толерантності до глюкози, і цей вплив здійснюється через підвищення секреції гормонів. Глюкокортикоїди та соматотропний гормон (СТГ) стимулюють глюконеогенез у печінці та знижують тканинне використання глюкози. Глюкагон та катехоламіни стимулюють глюкогеноліз і також знижують поглинання глюкози тканинами; крім того, адреналін і норадреналін пригнічують секрецію інсуліну. Естрогени спричинюють резистентність до інсуліну, а хоріонічна соматотропія, подібно до СТГ, збільшує глюконеогенез і знижує поглинання глюкози тканинами. Останні два гормони, можливо, відповідальні за порушення толерантності до глюкози і розвитку ЦД при вагітності.

Сумарним результатом підвищеної секреції зазначених гормонів є гіперглікемія, що за наявності генетичної недостатності функції інсулярного апарату призводить до порушення вуглеводного обміну та розвитку ХП.

На жировий обмін СТГ має минущу (протягом 30–40 хв) інсуліноподібну дію, що прояв-

ляється посиленням процесів ліпогенезу. Однак прогресуюче підсилення процесів ліполізу з підвищенням мобілізації жиру з депо призводить до підвищення в плазмі крові вільних жирних кислот, а у разі недостатності інсуліну збільшується вміст кетонових тіл у крові. Енергія, що утворюється при підвищеному розпаді жирів, використовується на анаболічні процеси в білковому обміні.

На вуглеводний обмін СТГ також має минущу (протягом 30–40 хв) інсуліноподібну дію — підвищує поглинання й утилізацію глюкози жировими клітинами, що призводить до незначного зниження вмісту глюкози в крові. При хронічному надлишку СТГ використання глюкози жировими тканинами і м'язами знижується, підвищується глюконеогенез у печінці. Крім того, гормон росту стимулює α -клітини ПЗ, що секретують глюкагон, і підвищує активність ферментів, що руйнують інсулін. Компенсація діабетогенної дії СТГ здійснюється за рахунок підвищення секреції інсуліну та супроводжується гіперінсулінемією, що при виснаженні резервних можливостей β -клітин ПЗ може змінюватися на гіпоінсулінемію, абсолютну інсулінову недостатність, сприяючи розвитку ЦД. Підвищення резистентності до інсуліну при надлишковій секреції СТГ пов'язане з тим, що гіперінсулінемія призводить до зменшення кількості інсулінових рецепторів.

Поряд із прямим впливом АКГГ на надниркові залози відома й позанаднирковозалозна дія кортикотропіну. В жировій тканині він підсилює процеси ліполізу, стимулює поглинання амінокислот і глюкози м'язовою тканиною, спричинює гіпоглікемію, стимулюючи вивільнення інсуліну з β -клітин ПЗ.

У клінічній практиці досить часто виникають ситуації, ко-

ли маніфестації ЦД типу I, що розвивається як інсуліт, передують симптоми панкреатиту, іноді настільки виражені, що хворий потрапляє в стаціонар із клінікою гострого живота — так званим первинним діабетичним псевдоперитонітом, декомпенсованою формою ЦД.

Особливу увагу приділяють паракринній функції інсуліну. На момент діагностики ЦД типу II у хворих уже існує інсулінопенія, за рахунок чого у відповідь на навантаження глюкозою ПЗ виробляє меншу кількість інсуліну, ніж у нормі, звідси і менший паракринний вплив цього гормону. З часом до ушкодження інсулярного апарату приєднується порушення діяльності ацинарного апарату, і кількість хворих із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ серед пацієнтів із ЦД постійно збільшується. Досить важливе значення має вік, особливо у жінок. Мова йде про так звану прогестинову недостатність у клімактеричному періоді, коли внаслідок прогресуючого зниження вмісту прогестинів порушується функція багатьох органів та систем, через що підвищується частота розвитку авто-

імунних захворювань, у тому числі й ЦД. Розглядаючи проблему ЦД, не можна не відмітити розвиток нейропатії, а саме автономної нейропатії шлунково-кишкового тракту (ШКТ), при якій зменшується насамперед ваготропний вплив, що супроводжується атонією шлунка, жовчного міхура, зменшенням секреторної активності залоз кишечника (так званий феномен сухої кишки), що клінічно може проявлятися як діарея, так і запорами.

Низка інших досліджень показала, що первинним дефектом, який лежить в основі розвитку інсулінорезистентності, може бути дисфункція ендотеліальних клітин судин [16].

Ендотелій судин являє собою гормонально активну тканину, що умовно називають найбільшою «ендокринною залозою» людини. Унікальне розташування клітин ендотелію на межі між циркулюючою кров'ю та тканинами робить їх найбільш вразливими до різноманітних патогенних факторів, системного та тканинного кровотоку. Саме ці клітини першими стикаються з реактивними вільними радикалами, з окисненими ліпопро-

теїнами низької щільності (ЛПНЩ), з гіперхолестеринемією, з високим гідростатичним тиском усередині судин (при АГ), з гіперглікемією (при ЦД). Усі ці фактори призводять до ушкодження ендотелію судин, до дисфункції ендотелію як ендокринного органа та до прискореного розвитку ангіопатій та атеросклерозу (рис. 2).

З усіх факторів, що синтезуються ендотелієм, роль «модератора» основних функцій належить ендотеліальному фактору релаксації, або оксидові азоту (NO) [20]. Саме ця сполука регулює активність і послідовність «запуску» всіх інших біологічно активних речовин, що продукуються ендотеліальними клітинами. Оксид азоту не тільки спричинює розширення судин, але й блокує проліферацію гладком'язових клітин, перешкоджає адгезії клітин крові та має антиагрегантні властивості. Таким чином, оксид азоту є базовим чинником антиатерогенезу.

На жаль, саме NO-продукуюча функція ендотелію виявляється найбільш вразливою. Причина — висока нестабільність молекули NO, що за своєю природою є вільним радика-

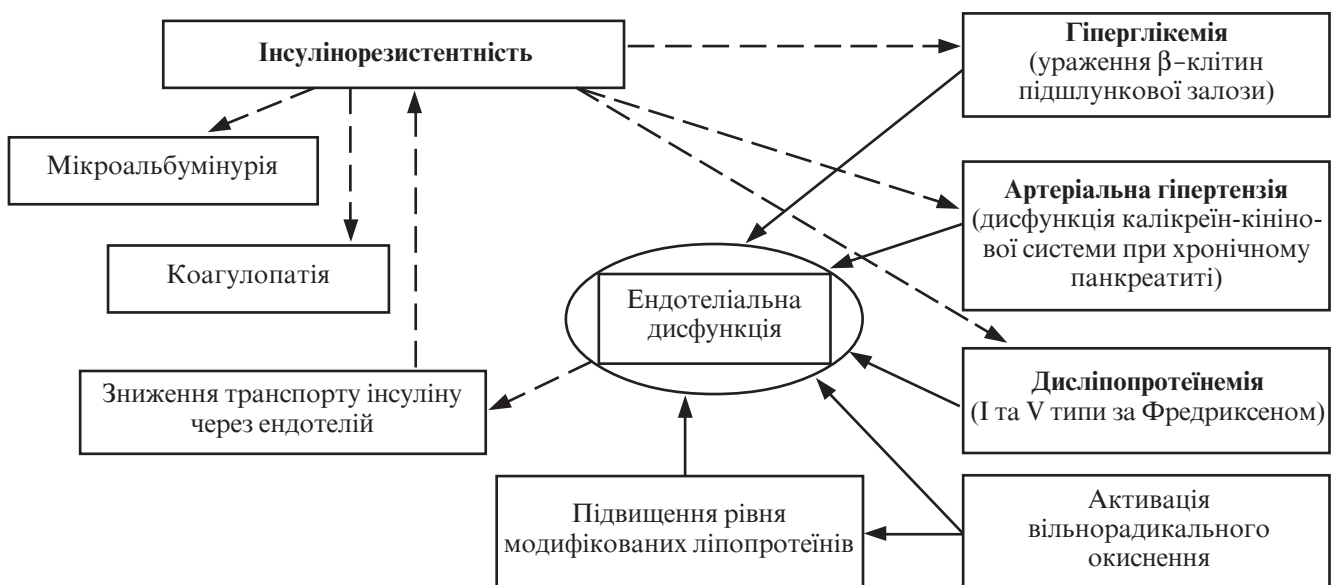


Рис. 2. Можлива роль дисфункції ендотелію в розвитку синдрому інсулінорезистентності (М. В. Шестакова, 2001)

лом. У результаті сприятлива антиатерогенна дія NO нівелюється і поступається місцем токсичній атерогенній дії інших факторів ушкодженого ендотелію.

За даними багатьох авторів [11; 13; 24], NO опосередковує розвиток численних патологічних станів в організмі людини, причому йдеться про гіперактивацію цього ферменту при захворюваннях імунної системи та системи травлення, патології серцево-судинної системи, зл�акісних новоутвореннях, гострих та хронічних запальних реакціях [7; 24; 50]. Цитотоксичні ефекти NO при запаленні деякі дослідники пояснюють збільшенням кількості пептиду, асоційованого з геном кальцитоніну, який є цАМФ-залежним судинорозширювальним агентом [27]. Гіперактивація індуктивної форми NO-синтази та надмірна продукція NO в м'язях судинної стінки можуть викликати досить тяжкі наслідки через розслаблення тонусу судин, падіння системного артеріального тиску та розвиток порушень кровопостачання. Важливо те, що вищевказані симптоми є патогномічними для гострого панкреатиту.

Останніми дослідженнями доведено, що окис азоту може відкладатися в двох різних клітинних депо у вигляді динітрозольних комплексів заліза та нітрозотіолів. Вивільнятися з них NO може з різною кінетикою у відповідь на різноманітні стимули. Усі перераховані особливості включають унікальні можливості для регуляції синтезу NO, а також створюють передумови для регуляції окисом азоту фізіологічних функцій організму [7]. Так, показано [35], що синтезований конститутивною формою NO-синтази NO є ендотелінозслаблюючим фактором, який регулює активність екзо- та ендокринної частин ПЗ. Wallace та Miller [48] показали, що синтезований

конститутивною формою NO-синтази NO сприяє розвитку захисної дії на гастроінтестинальний тракт через протизапальну дію та прискорення епітелізації слизового шару органів травного тракту.

Отже, на підставі експериментальних досліджень було доведено, що NO є одним із найважливіших ключових медіаторів та/або кінцевих ефекторів опосередкування патологічних ефектів за умов гострого запального ураження паренхіми ПЗ. Так, блокування ефектів NO є експериментальним обґрунтуванням можливості клінічної апробації ефектів речовин-інгібіторів індуктивної форми NO-синтази з профілактичною метою для попередження загрозливих для життя ускладнень і тяжких форм перебігу гострого панкреатиту.

Дослідження регуляторних впливів, вивчення механізмів утворення й інактивації NO є досить перспективним напрямом клініко-експериментальних досліджень не лише для гастроентерології/панкреатології, але й для кардіології, неврології, діабетології, трансплантології, сексології та ін. Щодо експериментального панкреатиту, то перспективним у цьому аспекті буде тестування ефективності речовини, здатної обмежувати гіперпродукцію NO, не впливаючи при цьому на функціональну активність NO-опосередкованих регуляторних та захисних функцій.

При гіперглікемії в ендотеліальних клітинах активується фермент протеїнкаіназа-С, який збільшує проникність судинних клітин для білків та порушує ендотеліозалежну релаксацію судин. Крім того, гіперглікемія активує процеси перекисного окиснення, продукти якого пригнічують судинорозширювальну функцію ендотелію. При артеріальній гіпертонії підвищений механічний тиск на стінки судин при-

зводить до порушення архітектоніки ендотеліальних клітин, підвищення їхньої проникності для альбуміну, посилення секреції судинозвужувального ендотеліну-1, ремоделювання стінок судин. Дисліпідемія підвищує експресію адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, що дає початок формуванню атеросклерозу. Таким чином, усі перераховані стани, підвищуючи проникність ендотелію, експресію адгезивних молекул, знижуючи ендотеліозалежну релаксацію судин, сприяють прогресуванню атерогенезу та розвитку ішемічного панкреатиту. В патогенезі ішемічного панкреатиту мають значення ішемія ПЗ, ацидоз, активація лізосомальних ферментів, надлишкове нагромадження в клітинах іонів кальцію, збільшення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення, нагромадження перекисних сполук та вільних радикалів, активація ферментів протеолізу. Крім того, встановлено, що пероксидне окиснення ліпідів ініціює спонтанний гідроліз панкреатичних білків, у тому числі й ліпостатину, з утворенням нерозчинних протеїново-кальцієвих асоціатів.

Розвиток метаболічного синдрому внаслідок тривалого впливу артеріальної гіпертензії

В основі патогенезу артеріальної гіпертензії при метаболічному синдромі лежить інсулінорезистентність та спричинена нею компенсаторна гіперінсулінемія (рис. 3). Основними механізмами, що призводять до підвищення АТ при метаболічному синдромі, є [10; 28]:

— блокування трансмембранних іонообмінних механізмів (Na^+ , K^+ і Ca^{2+} -залежної АТФ-ази), підвищуючи тим самим вміст внутрішньоклітинного Na^+ і Ca^{2+} , зменшуючи вміст K^+ , що призводить до збільшення чутливості судинної стінки до пресорних впливів;

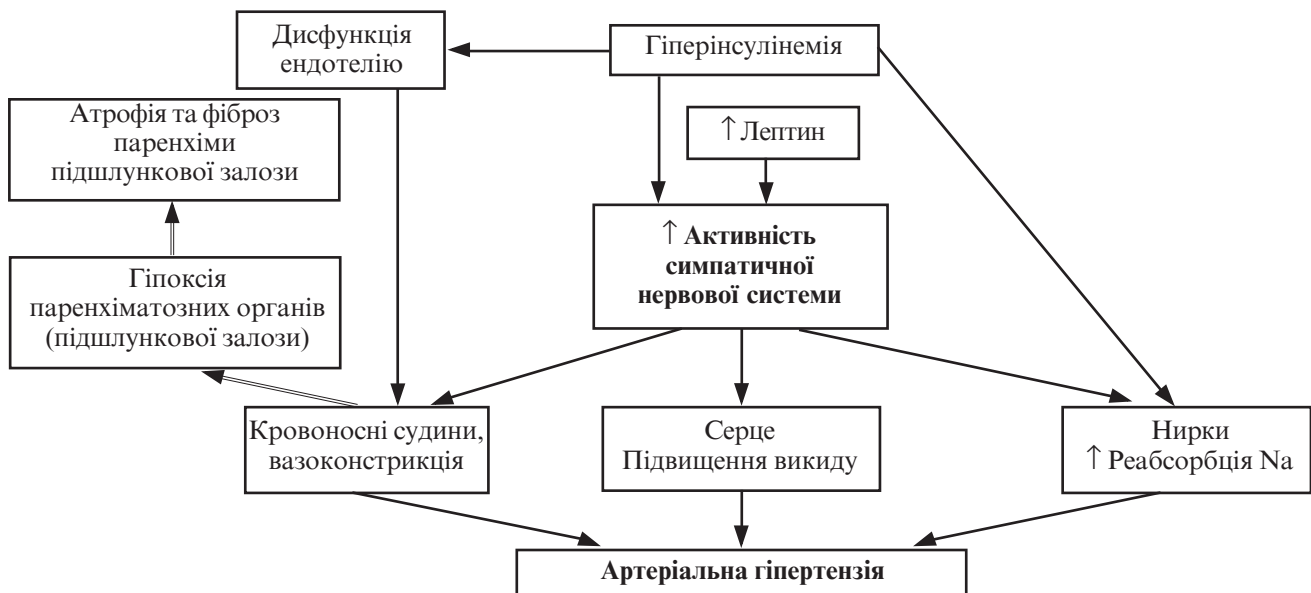


Рис. 3. Патогенез артеріальної гіпертензії при метаболічному синдромі (І. Є. Чазова, В. Б. Мичка, 2002)

— підвищення реабсорбції Na^+ у проксимальних та дистальних каналцях нефрону, що сприяє затримці рідини та розвитку гіперволемії, а також підвищенню вмісту Na^+ і Ca^{2+} у стінках судин;

— стимуляція проліферації гладком'язових клітин судинної стінки, що призводить до звуження артеріол та збільшення судинного опору;

— стимуляція активності симпатичної нервової системи, що призводить до збільшення судинного тонуусу;

— стимуляція активності ренін-ангіотензинової системи.

Збільшення вмісту вільного Ca^{2+} в ацинарних клітинах стимулює секрецію ферментів; високий рівень кальцію в панкреатичному секреті сприяє активації трипсिनогену та панкреатичної ліпази, й, отже автолізу ПЗ [4]. При цьому кальцій осаджується в лужному середовищі у вигляді кальцію фосфату, утворюючи камені проток та призводячи до розвитку кальцифікації залози.

В основі гіпертензії також лежить **підвищення активності окисного стресу** [21]. До клітин, які беруть участь у генерації супероксидних радикалів, належать: ендотеліальні клітини, судинні гладком'язові

клітини й адвентиційні фібробласти. Головні джерела ферментів — NAD(P)H-оксидаза, ксантин оксидаза та фермент eNOS (при окисному стресі або дефіциті L-аргініну, тетрагідробіоптерину) [32]. Зауважимо, що токсична дія вільних радикалів близько пов'язана з активацією ренін-ангіотензинової системи (RAAS) на місцевому, проміжному та тканинному рівнях.

За останніми даними, у хворих, які мають у сімейному анамнезі гіпертонічну хворобу, підвищений рівень **аміліну**, що асоціюється з початком гіпертонічної хвороби, коли рівень інсуліну знаходиться у межах норми. Таким чином, визначення рівня аміліну може бути використано як скринінговий метод діагностики у хворих з есенціальною гіпертензією [38]. Гіпертонія пов'язана з багатьма складовими метаболічного синдрому, тому необхідно пам'ятати про важливість окисно-відновної рівноваги при прогнозі захворюваності, смертності та розробці адекватної терапії у хворих на ЦД II типу [42; 46].

У деяких хворих на ЦД I та II типів спостерігається підвищення рівня **гомоцистеїну** в крові [37; 51]. Гомоцистеїн зви-

чайно не підіймається в результаті прямої дії цукрового діабету, якщо немає ускладнень з боку нирок. При розвитку нефропатії як ускладнення ЦД підвищення рівня гомоцистеїну пов'язане зі зниженням клубочкової фільтрації [19]. Це дуже важливо для пацієнтів, які використовують діаліз як один із методів лікування.

Гомоцистеїнемія, на думку деяких авторів, спричинює окисну інактивацію ендотеліального NO частково за рахунок інгібування або підвищеного вживання клітинної глутатіон-пероксидази [49]. На фоні підвищення активності вільнорадикального окислення гомоцистеїн сприяє перетворенню NO, за допомогою активних форм кисню, в токсичний пероксинітрит (ONOO-), що в подальшому призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції [43]. Гомоцистеїнемія може зустрічатися при багатьох станах, та при ЦД II типу вона з'являється пізніше, ніж інші токсини, але слід пам'ятати про найбільш токсичний її вплив на ендотеліальні клітини. Саме впливом гомоцистеїну ми можемо пояснити появу мікроальбумінурії (дисфункція та ушкодження ендотеліальних клітин) при почат-

ковій стадії зниження клубочкової фільтрації.

Клінічні дані Maejima та ін. [41] доводять суттєве підвищення рівня ONOO-пероксинітриту у хворих на ЦД порівняно з недіабетичним контролем. ONOO-рівні були пов'язані з рівнем гіпертонії та швидкістю прогресування судинних ускладнень. Крім того, були знайдені позитивні корелятивні зв'язки з рівнем ONOO-пероксинітриту, віком пацієнтів та рівнем активності пероксидного окислення ліпідів.

Ангіотензин II пов'язаний з гіпертонією та ЦД II типу як на системному, так і на місцевому, тканинному рівнях. Сьогодні є докази, що місцева «ренін-ангіотензин-альдостеронова система» (RAAS) є діючою також у межах панкреатичного островця, оскільки рецептори до ангіотензину I (AT-1) були ідентифіковані як на ендотеліальних клітинах, так і β -клітинах ПЗ [23; 47]. Доведено вплив інсуліну на AT-1 рецептор [45]: таким чином відбувається зв'язок між рівнем інсуліну та станом RAAS [30]. В 1995 р. Соорет та ін. продемонстрували, що амелін активізує RAAS, призводячи до підвищення рівня реніну та альдостерону в організмі [25], та в 2001 р. Ikeda продемонстрував, що інсулін, проінсулін й амелін впливають на продукцію реніну, збільшуючи її кількість [36]. Ці дані підтверджують наявність місцевої RAAS, що функціонує в межах островців ПЗ для місцевого продукування АПІ. Островці ПЗ мають досить рясне кровопостачання, особливо за рахунок інтракапілярів, тому судинна NAD(P)H-оксидаза бере участь у багатьох біохімічних реакціях, а саме генерації утворення супероксидів за допомогою АПІ (один з найбільш сильних ендогенних стимуляторів) [32; 44]. Переривання цих механізмів блокує ангиотензинперетворювального фактора може призведе-

сти до значного зниження ризику розвитку ЦД II типу [34].

В стані інсулінорезистентності та метаболічного синдрому гіперінсулінемія, гіперпроінсулінемія, гіперамілінемія активізують ушкодження клітин ПЗ за рахунок активізації патологічного каскаду: підвищення рівнів АПІ, NAD(P)H-оксидази, супероксидів та пероксинітриту. Усі перераховані процеси в подальшому призводять до дистрофічних змін тканини ПЗ, а в подальшому до розвитку ендокринної недостатності органа.

Зміни з боку гемореологічних показників

У пацієнтів із метаболічним синдромом встановлено наявність схильності до претромботичного стану, обумовлену посиленням факторів коагуляції, пригніченням фібринолітичної системи, зменшенням антитромботичного потенціалу судинної стінки та посиленням коагулюючої активності згортальної системи крові. Серед біохімічних змін каскаду коагуляції з найбільшою стійкістю як у хворих із метаболічним синдромом, так і з ХП є:

— збільшення вмісту фібриногену [9];

— підвищення активності інгібітора активатора тканинного плазміногену;

— порушення синтезу тканинного активатора плазміногену [9];

— зниження фібринолітичної активності плазми крові [8; 9];

— підвищення адгезивної та агрегаційної здатності тромбоцитів.

Ще один важливий клінічний аспект — розвиток мікротамакроангіопатій як специфічних ознак ЦД. Мікроангіопатія супроводжується порушенням мікроциркуляції в тканинах, а макроангіопатія зумовлює прогресування атеросклерозу, який стає одним з етіологічних факторів розвитку зовнішньосекреторної недостатності ПЗ [3; 12].

Кінцевим результатом розвитку метаболічного синдрому є прискорений розвиток атеросклерозу та його клінічних проявів. Напевно, не існує таких механізмів розвитку атеросклерозу, які б не були виявлені у хворих з абдомінальним ожирінням та гіперінсулінемією [33; 40]. Можливо, що саме з гіперінсулінемії починаються практично всі ланки розвитку атеросклерозу. Спричинюючи суттєві кількісні та якісні зміни ліпопротеїнових молекул, гіперінсулінемія індукує атерогенні зміни ліпідного спектра крові [40]. Вона сприяє підвищенню чутливості та, можливо, й кількості рецепторів для ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) на клітинних мембранах стінки артерії, призводячи тим самим до прискореного транспорту надлишку холестерину (ХС) в судинну стінку. Встановлена можливість стимулюючого впливу надлишку інсуліну на процеси синтезу ХС безпосередньо в судинній стінці. В існуючих дослідженнях доведено [14; 40], що вміст ліпідних включень у моноцитах крові та адгезивна здатність цих клітин тісно корелюють не тільки з рівнем атерогенних фракцій ліпопротеїнів, але й у більшій мірі з вмістом інсуліну в крові. Переповнені ліпідами моноцити можуть адгезуватися також до неушкодженої судинної стінки та за рахунок лізосомальних ензимів спричинюють порушення цілісності ендотеліальної стінки. Цьому ж сприяють гіперглікемія, АГ, посилене утворення вільних радикалів, підвищення в крові рівня фактора некрозу пухлини- α , активація коагуляційного каскаду. Показано, що змінений ендотелій експресує молекули адгезії, зокрема ICAM-1, що полегшує проникнення моноцитів, переповнених ліпідами, в субендотелій. Усі вищевказані механізми створюють можливість доступу до більш глибоких шарів судинної стін-

ЛІТЕРАТУРА

ки інсуліну, ліпідів, моноцитів, тромбоцитів, тромбоцитарних, моноцитарних та інших факторів росту та проліферації. Каскад вищеперерахованих факторів сприяє акумулюванню ліпідів у судинній стінці, проліферації та міграції в інтиму артерій, гладком'язових клітин та посиленню продукції ними колагену й еластину, розвитку мікроагрегатів тромбоцитів. Останні створюють умови для мікроемболії *vasa vasorum* великих артеріальних судин з локальними змінами судинної стінки, що й призводить до розвитку атеросклерозу та тромбозу [26].

Гіперурикемія досить часто асоційована з порушеннями толерантності до глюкози, дисліпідемією та гіпертензією у хворих з абдомінальним ожирінням та в останні роки розглядається як складова синдрому інсулінорезистентності, як контр-інсулярний фактор [1; 31].

В даній частині огляду ми намагалися розкрити взаємозв'язок між дисфункцією ПЗ та такими ланками метаболічного синдрому, як абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, порушення системи гемостазу, гіперурикемія.

Вищевказане підтверджує необхідність патогенетичної корекції метаболічних змін при захворюваннях ПЗ та контролю за функціональним станом цього органа для адекватної корекції метаболічного синдрому.

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

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. *Бутрова С. А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Там же. — С. 56-61.

3. *Губергриц Н. Б., Христич Т. Н.* Клиническая панкреатология. — Донецк: ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.

4. *Губергриц Н. Б., Челоманова О. О.* Клинико-патогенетическое обоснование лечения хронического рецидивирующего панкреатита селективным блокатором кальциевых каналов дицетелом // Журн. прак. лікаря. — 2002. — № 3. — С. 33-40.

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. — К., 2003. — С. 6-11.

6. *Демидова Т. Ю.* Ожирение — основа метаболического синдрома // Лечащий врач. — 2002. — № 5. — С. 15-19.

7. *Ивашкин В. Т., Дранкина О. М.* Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2000. — Т. 10, № 4. — С. 16-21.

8. *Кендзерська Т. Б., Мельничук З. А., Христич Т. М.* Деякі показники гемостазу при хронічному панкреатиті із супровідною ішемічною хворобою серця у хворих похилого віку // Матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми мікроциркуляції та гемостазу при патології внутрішніх органів», 16-17 вересня, Чернівці. — Чернівці, 2002. — С. 58-60.

9. *Кендзерська Т. Б., Христич Т. М.* Особливості атеросклеротичного ураження судин та порушень системи гемостазу при хронічному панкреатиті у хворих похилого та старечого віку // Буков. мед. вісник. — 2002. — Т. 6, № 2-3. — С. 59-61.

10. *Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В.* Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью с метаболическими нарушениями // Клини. фармакология и терапия. — 1995. — Т. 4, № 3. — С. 50-51.

11. *Лобенко А. О., Демидов В. М., Демидов С. М.* NO-опосередковані механізми розвитку експериментального панкреатиту // Журнал Академії мед. наук України. — 2002. — Т. 8, № 2. — С. 385-393.

12. *Моисеев В. С., Ивлева А. Я., Кобалава Ж. Д.* Гипертония, сахарный диабет, атеросклероз — клинические проявления метаболического синдрома X // Вестн. Рос. акад. мед. наук. — 1995. — № 5. — С. 15-18.

13. *Реутов В. П., Сорокина Е. Г.* NO-синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 1029-1040.

14. *Стант Р.* Инсулин и атеросклероз // Гормоны и атеросклероз. — 1985. — С. 85-95.

15. *Чазова И. Е., Мычка В. Б.* Метаболический синдром // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4, № 11. — С. 34-38.

16. *Шестакова М. В.* Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? // Рус. мед. журнал. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 88-92.

17. *Метаболический синдром: возможности применения метморфина / А. Т. Шубина, И. Ю. Демидова, Н. А. Чернова, Ю. А. Карпов // Там же. — С. 77-81.*

18. *Allerheiligen D. A., Schoeber J., Houston R. E.* Hyperparathyroidism // Am. Fam. Physician. — 1998. — Vol. 57, N 8. — P. 1795-1802.

19. *Audelin M. C., Genest J. Jr.* Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus // Atherosclerosis. — 2001. — Vol. 159. — P. 497-511.

20. *Beckman J. S., Koppenol W. H.* Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 271. — P. 1424-1437.

21. *Oxidative stress and vascular damage in hypertension / C. Berry, M. J. Brosnan, J. Fennell et al. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2001. — Vol. 10. — P. 247-255.*

22. *Cace M. R.* Pancreatic exocrine secretion: mechanism and control // The pancreas: Ed. H. G. Beger et al. — Berlin: Blackwell sci., 1998. — Vol. 1. — P. 63-100.

23. *Carlsson P. O.* The renin-angiotensin system in the endocrine pancreas // J. Pancreas (Online). — 2001. — Vol. 2. — P. 26-32.

24. *Cho C. H.* Current roles of nitric oxide on gastrointestinal disorders // J. Physiol. (Paris). — 2001. — Vol. 95. — P. 253-256.

25. *Amylin stimulates plasma renin concentrations in humans / M. E. Cooper, P. G. McNally, P. A. Phillips, C. I. Johnston // Hypertension. — 1995. — Vol. 26. — P. 460-464.*

26. *Diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in*

- vivo / G. Davi, P. Gresele, F. Violi et al. // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — P. 69-75.
27. Dudek R. R., Canfarfo A., Bing R. J. Lysophosphatidylcholine-induced vascular relaxation of cGMF are mediated by endothelium-derived factor // *Biol. Med.* — 1993. — Vol. 203, N 4. — P. 474-479.
28. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase / H. Duplain, R. Burcelin, C. Sartori et al. // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 342-345.
29. Fernandez-Real J., Richard W., Casamitjana R. Lower Cortisol level after oral glucose in subjects with insulin resistance and abdominal obesity // *Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 47. — P. 583-588.
30. Crosstalk between insulin and angiotensin II signalling systems / F. Folli, M. J. Saad, L. Velloso et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 1999. — Vol. 107. — P. 133-139.
31. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration / F. Fracchini, Y.-D. Chen, C. B. Hollenbeck et al. // *JAMA*. — 1991. — Vol. 266. — P. 3008-3011.
32. Griendling K. K., Sorescu D., Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 86. — P. 494-501.
33. Grundy S. M. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 81. — P. 18-20.
34. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 253-259.
35. Hoist J. J., Rasmussen T. N., Schmidt P. Role of nitric oxide in neurally induced pancreatic exocrine secretion in pigs // *Amer. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266. — P. 206-213.
36. Ikeda T., Iwata K., Ochi H. Effect of insulin, proinsulin, and amylin on renin release from perfused rat kidney // *Metabolism*. — 2001. — Vol. 50. — P. 763-766.
37. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations / P. F. Jacques, A. G. Bostom, R. R. Williams et al. // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93. — P. 7-9.
38. Circulating amylin in human essential hypertension: heritability and early increase in individuals at genetic risk / M. T. Kailasam, R. J. Parmer, E. A. Tyrell et al. // *J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 18. — P. 1611-1620.
39. Interacting Appetite-Regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight / S. P. Kalra, M. G. Dube, S. Pu et al. // *Endocrine Rew.* — 1999. — Vol. 20, N 1. — P. 68-100.
40. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease / B. Lamarche, A. Tchernof, P. Mauriege et al. // *JAMA*. — 1998. — Vol. 279. — P. 1955-1961.
41. Increased basal levels of plasma nitric oxide in Type 2 diabetic subjects. Relationship to microvascular complications / K. Maejima, S. Nakano, M. Himeno et al. // *J. Diabetes Complications*. — 2001. — Vol. 15. — P. 135-143.
42. McFarlane S. I., Banerji M., Sowers J. R. Insulin resistance and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 713-718.
43. Mujumdar V. S., Aru G. M., Tyagi S. C. Induction of oxidative stress by homocyst(e)ine impairs endothelial function // *J. Cell Biochem.* — 2001. — Vol. 82. — P. 491-500.
44. Munzel T., Keaney J. F. Are ACE inhibitors a "magic bullet" against oxidative stress? // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 1571-1574.
45. Insulin induces upregulation of vascular AT-1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms / G. Nickenig, J. Røling, K. Strehlow et al. // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98. — P. 2453-2460.
46. Sowers J. R. Update on the cardiometabolic syndrome // *Clin. Cornerstone*. — 2001. — Vol. 4. — P. 17-23.
47. The tissue renin-angiotensin system in human pancreas / M. Tahmasebi, J. R. Puddefoot, E. R. Inwang, G. P. Vinson // *J. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 161. — P. 317-322.
48. Wallace J. L., Miller M. J. S. Nitric oxide in mucosal defence: a little goes a long way // *Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 119. — P. 512-520.
49. Cellular redox state and endothelial dysfunction in mildly hyperhomocysteinemic cystathionine beta-synthase-deficient mice / N. Weiss, S. Heydrick, Y. Y. Zhang et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 34-41.
50. Immunohistochemistry in the identification of nitric oxide synthase isoenzymes in myocardial infarction / S. M. Wildhirt, R. R. Dudek, H. Suzuki et al. // *Cardiovasc. Res.* — 1995. — Vol. 29, N 4. — P. 526-531.
51. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia / K. S. Woo, P. Chook, Y. I. Lolin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 34. — P. 2002-2006.

УДК 616-008:616.37]-092

Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христич

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Частина II. Абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, порушення системи гемостазу, гіперурикемія

Поняття метаболічного синдрому включає в себе 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, та, навпаки, наявні метаболічні зміни сприяють порушенню ендокринної та екзокринної функції залози як локальний прояв системних метаболічних змін.

Ключові слова: метаболічний синдром, підшлункова залоза, абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія, порушення системи гемостазу.

UDC 616-008:616.37]-092

T. B. Kendzerska, T. M. Khristich

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

Part II. Abdominal-visceral obesity, dishormonosis, arterial hypertension, endothelial dysfunction, hemostasis system disturbance, hyperuricemia

Metabolic syndrome concept includes a 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, abdominal-visceral obesity, arterial hypertension, endothelial dysfunction, hemostasis system disturbance.

УДК 616-091+616-08+615.276+616.36-003

Я. С. Гудивок, *д-р мед. наук, проф.*,
М. Г. Голубєва

ВПЛИВ АМІЗОНУ НА ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

Івано-Франківська державна медична академія

Амізон — сучасний нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) із вираженими антиоксидантними властивостями, який останнім часом розглядається як перспективний гепатопротектор [1; 2]. Цей препарат, на відміну від багатьох НПЗЗ, не виявляє негативного впливу на систему крові, що було доведено в процесі доклінічного дослідження при тривалому використанні масивних доз препарату [3]. В жодному з численних клінічних досліджень не спостерігалось негативного впливу амізону на показники периферичної крові. Проте його здатність впливати на порушені при тяжких ураженнях печінки показники периферичної крові вивчена поки що недостатньо.

Відомо, що перебіг тяжких форм як вірусних, так і токсичних гепатитів супроводжується гематологічним синдромом, багатофакторний патогенез якого пов'язаний із пригніченням кісткостворювального кровотворення, порушенням процесів дозрівання гемопоетичних клітин, дезорганізацією структури мембран еритроцитів, недостатністю функції печінки і, як наслідок, ендотоксемією [4–7].

При вивченні гепатопротекторної дії ліків оцінка периферичної ланки еритропоезу

може мати велике значення, оскільки вона відображає функціональний стан як печінки, так і інших систем, що беруть участь у гемопоезі.

Одним із важливих факторів ушкодження печінки й еритроцитів при хронічних гепатитах різної етіології є активація процесів ліпопероксидації з виникненням оксидативного стресу, який є універсальним механізмом ушкодження фосфоліпідних мембран еритроцитів і гепатоцитів [4; 8]. Тому вважаємо доцільним вивчення впливу амізону як активного протизапального препарату з антиоксидантною й антирадикальною дією [9].

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на нелінійних білих щурах із моделюваним хронічним експериментальним гепатитом. Ураження печінки здійснювали шляхом тривалого введення 5%-го розчину етанолу, який тварини отримували замість питної води протягом 28 днів, та тетрахлорметану (ТХМ), який вводили щурам двічі на тиждень усередину по 2 мл/кг маси у вигляді 4%-го олійного розчину. Амізон вводився ентерально (таблетки по 0,25 г по 10 мг/кг) та внутрішньоочеревинно (2,5%-й ампульний

розчин по 3 мг/кг). Як препарат порівняння використовувався відомий гепатопротектор рослинного походження — силібор — по 25 мг/кг усередину. Експериментальна терапія тривала 7 днів. Через добу після останнього введення досліджуваних ліків вивчався склад периферичної крові (кількість еритроцитів, ретикулоцитів, лейкоцитів) за допомогою світлової мікроскопії при забарвленні загальноприйнятими методами. Кількість ретикулоцитів підраховували на препаратах, забарвлених діамантовим крезоловим блакитним. Також вивчалися показники вмісту гемоглобіну і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). З показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначали вміст кінцевого продукту цього процесу — малонового діальдегіду (МДА) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, а також концентрацію первинних продуктів ПОЛ — дієнових кон'югатів (ДК), суми кетодієнів (КД) та сполучених трієнів (СТ) у гептановій та ізопропанольній фракціях тканини печінки [10].

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження показали (рисунки), що у щурів із хронічним токсичним гепатитом спо-

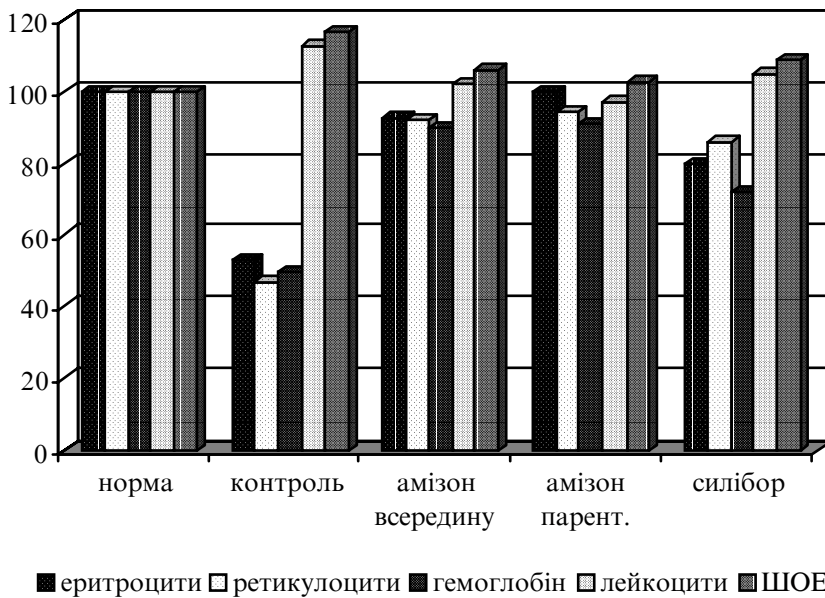


Рисунок. Вплив амізону та силібору на показники периферичної крові у щурів з хронічним алкогольно-ТХМ гепатитом (% щодо норми), $M \pm m$, $n=10-12$

стерігається виражене пригнічення росту червоної крові на фоні активації процесів ПОЛ. Кількість еритроцитів у нелікованих щурів зменшилася на 47 %, кількість ретикулоцитів і гемоглобіну — майже вдвічі ($P < 0,05$), що свідчить про порушення еритропоезу і розвиток анемії. Кількість лейкоцитів, ШОЕ суттєво не змінювались. Амизон при обох способах введення статистично вірогідно сприяв нормалізації кількості еритроцитів, ретикулоцитів, вмісту гемоглобіну, практично не впливаючи на кількість лейкоцитів і ШОЕ (див. рисунок). Під впливом силібору показники червоної крові зростали, але не досягали норми.

Розвиток хронічного алкогольно-ТХМ гепатиту характеризувався активацією процесів ліпопероксидації. Вміст МДА збільшувався в сироватці крові на 58 %, у тканині печінки — на 60 % ($P < 0,05$). Зростала концентрація первинних продуктів ПОЛ у гомогенаті печінки. Так, вміст ДК в ізопропанольній фракції збільшувався на 54 %, в гептановій — на 80 %, сумарний вміст ДК та СТ відповідно на

37,5 та 100,6 % ($P < 0,05$). Відомо [10], що ізопропанольна фракція містить продукти пероксидації фосfolіпідів, а гептанова — метаболіти, що утворюються при переокисленні жирних кислот. Оскільки фосfolіпідні клітинні мембрани є основним об'єктом агресії вільних радикалів, а продукти окислення жирних кислот можуть виступати як прооксиданти, зрозуміла їх роль у розвитку оксидативного стресу і ушкодження гепатоцитів [1; 9].

Застосування амізону в щурів із експериментальним гепатитом сприяло зменшенню активності процесів пероксидації ліпідів. Вміст ДК в ізопропанольній фракції при ентеральному введенні препарату зменшився на 38 %, при внутрішньоочеревинному — на 31 %. Сумарна концентрація КД та СТ знижувалася відповідно на 36 та 21,6 % і наближалася до норми. В гептановій фракції вміст ДК зменшувався при обох способах введення на 29,4 та 50 %, сумарна кількість КД та СТ наближалася до норми. Концентрація МДА зменшувалася порівняно з нелікованими тваринами в гомогенаті печінки на 40–46 %, в

сироватці крові — на 26–36,1 %, статистично вірогідно не відрізняючись від норми.

Таким чином, модель алкогольно-ТХМ гепатиту, створена у щурів, характеризувалася активацією процесів ліпопероксидації та зменшенням вмісту еритроцитів і ретикулоцитів у периферичній крові. Етиловий спирт і ТХМ — активні ксенобіотики, які спричинюють депресію кровотворення як за рахунок впливу вільних радикалів, які ушкоджують мембрани еритроцитів, так і вираженого гепатотоксичного впливу [4–7].

Нормалізуючий вплив амізону на показники периферичної крові та процеси ліпопероксидації можна розглядати як наслідок його антирадикальної та антиоксидантної дії [9]. Зниження вмісту кінцевого продукту ПОЛ (МДА) в сироватці крові може свідчити про зменшення ушкоджуючого впливу вільних радикалів, які утворилися при біотрансформації ТХМ і алкоголю. В клінічних спостереженнях у хворих із хронічними токсичними гепатитами також спостерігались аналогічні результати [2]. Крім цього, була виявлена здатність амізону зменшувати ступінь перекисного гемолізу еритроцитів, що можна розглядати як фактор, що сприяє збільшенню їх стійкості.

Таким чином, у тварин з експериментальним алкогольно-ТХМ гепатитом як в умовах патології, так і при лікуванні амизоном виявлено зворотний кореляційний зв'язок між показниками червоної крові та вмістом продуктів ПОЛ.

Порівняння ефективності амізону й еталонного гепатопротектора силібору, якому, як і іншим препаратам із групи силімаринів, притаманна здатність зменшувати ступінь ушкодження еритроцитів при хронічному токсичному впливі ТХМ [7], показало, що в останнього менше виражена здатність нормалізувати вміст ери-

роцитів, ретикулоцитів у периферичній крові. Позитивний лікувальний вплив амізону на вміст проміжних продуктів ПОЛ у тканині печінки також був більше виражений, хоча вміст кінцевого продукту ПОЛ — МДА під впливом силібору нормалізувався.

Висновки

1. Перебіг хронічного алкогольно-ТХМ гепатиту супроводжувався активацією процесів ПОЛ і депресією показників червоного ростка крові.

2. Амізон сприяє зменшенню активності процесів ліпопероксидації в печінці та нормалізації показників червоної крові.

3. Ефективність амізону при застосуванні ентеральної та ін'єкційної форм подібна.

4. За впливом на показники червоної крові та, деякою мірою, на процеси ПОЛ, амізон перевищує дію силібору.

Перспективи подальших досліджень у даному напрям-

ку пов'язані з поглибленням вивчення обох форм випуску амізону як гепатопротектора.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Основні фармакологічні властивості та досвід клінічного використання нового українського препарату амізон* / М. Г. Голубева, Я. С. Гудивок, Т. А. Бухтіарова, В. П. Даниленко // Ліки. — 2003. — № 3-4. — С. 109-117.

2. *Ефективність нового українського препарату «Амізон» при хронічному токсичному гепатиті та його вплив на показники пероксидації ліпідів і системи антиоксидантного захисту* / В. М. Фролов, В. О. Терьшин, Т. А. Бухтіарова та ін. // Ліки. — 2000. — № 5. — С. 3-6.

3. *Бухтіарова Т. А.* Експериментальне дослідження впливу нового неопіоїдного анальгетика амізону на периферичну кров і кровотворення / Ліки. — 1997. — № 6. — С. 69-74.

4. *Шориков С. І.* Особливості вільнорадикального окиснення ліпідів, протирадикальних захисних систем та функціонального стану еритроцитів при токсичних ураженнях печінки // Галицький лікарський вісник. — 1998. — Т. 5, № 4. — С. 93-95.

5. *Шварц Я. Ш., Зубахин А. А.* Депрессия кровотворения при CCl_4 -индуцированном гепатофиброзе: роль системной эндотоксемии // Бюл. экспер. биологии и медицины. — 2000. — № 8. — С. 172-175.

6. *Erythrocyte membrane lipids and serum selenium in post-viral and alcoholic cirrhosis* / P. Guarini, A. M. Stazial, O. Olivieri et al. // Clin. Chim. Acta. — 1998. — Vol. 270 (2). — P. 139-150.

7. *Mourelle Marisabel, Franco M. Teresa.* Erythrocyte defects precede the onset of CCl_4 -induced liver cirrhosis. Protection by silymarin // Life Sci. — 1991. — Vol. 48, N 11. — P. 1010-1083.

8. *Fecher J., Lengyel G., Blazovic S.* Oxidative stress in the liver and biliary tract diseases // Scand. J. of Gastroenter. — 1998. — Vol. 33 (228). — P. 38-46.

9. *Антиокислювальна й антирадикальна активність амізону, ацетилсалicyлової кислоти та ортофену* / Ю. І. Губський, Г. Г. Горюшко, Т. М. Курапова та ін. // Ліки. — 1999. — № 3-4. — С. 55-58.

10. *Волчегорский И. А.* Содержание продуктов ПОЛ и церулоплазмينا в крови как показателя физической нагрузки при гипертрофической кардиомиопатии // Клини. и лабор. диагностика. — 2002. — № 2. — С. 11-13.

УДК 616-091+616-08+615.276+616.36-003

Я. С. Гудивок, М. Г. Голубева

ВПЛИВ АМІЗОНУ НА ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

У щурів з експериментальним хронічним алкогольно-ТХМ гепатитом досліджувався вплив амізону — нового нестероїдного протизапального препарату у вигляді 2,5%-го ін'єкційного розчину та таблеток по 0,25 г. Призначення амізону нормалізувало вміст еритроцитів та гемоглобіну, зменшувало активність процесів ліпопероксидації. За ступенем лікувального впливу на параметри червоної крові та деякі показники ПОЛ амізон перевищує дію силібору. Отримані результати показують перспективність використання амізону в комплексному лікуванні хронічних гепатитів.

Ключові слова: амізон, хронічний експериментальний гепатит, лікування.

UDC 616-091+616-08+615.276+616.36-003

Ya. S. Gudyvok. M. G. Golubyeva

INFLUENCE OF AMIZON ON PARAMETERS OF PERIPHERAL BLOOD AND LIPOPEROXIDATION OF RATS' HEPAR TISSUE IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

Activity of amizon (2.5% injection solution and tablets by 0.25 g) — new nonsteroidal anti-inflammatory drug in conditions of chronic toxic experimental hepatitis caused by the combination of tetrachlormethane and ethanol has been investigated. The amizon administration has normalized erythrocytes and hemoglobin contents, reduced lipoperoxidation activity. The comparison of amizon and silibor action has shown that amizon's influence on red blood and some parameters of lipoperoxidation exceeds this medicine action. The obtained results have demonstrated amizon usage perspectiveness in complex chronic hepatitis treatment.

Key words: amizon, chronic toxic experimental hepatitis, treatment.

ВПЛИВ СИНДРОМУ СОННИХ АПНОЕ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАРДІОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Одеський державний медичний університет

Захворювання серцево-судинної системи посідають провідне місце серед причин смертності як у світі, так і в Україні. Тому особливого значення набуває вивчення захворювань і патологічних станів, здатних ускладнити або обтяжити перебіг кардіологічної патології. До таких патологічних процесів належить синдром сонних апное (ССА).

Причинами розвитку ССА у хворих кардіологічного профілю можуть бути загальні для цих захворювань фактори: надмірна маса тіла, паління, зловживання алкоголем.

Основною ланкою патогенезу ССА, що визначає його роль у кардіологічній клініці, є періодичні зупинки дихання під час сну, спричинені активністю дихального апарату, яка є недостатньою для подолання опору повітря в дихальних шляхах з подальшим прокиданням [1]. Такі порушення дихання призводять до складного комплексного впливу на організм у цілому та на серцево-судинну систему зокрема.

Досі не вирішеними залишаються проблеми своєчасної диференційної діагностики нічних аритмій, ішемії та гіпертонії як ускладнень ССА, тривалої фармакотерапії ССА, можливості використання нефармакологічних методів корекції синдрому сонних апное.

Одним із перспективних нефармакологічних методів лікування ССА у цієї групи хворих є ампліпульстерапія [3].

Метою нашого дослідження була розробка та наукове обґрунтування методик дифе-

ренційного використання ампліпульстерапії в комплексному лікуванні хворих із синдромом артеріальної гіпертензії у сполученні з ССА на підставі вивчення ефективності впливу цих лікувальних фізичних факторів на клініко-інструментальні показники функціонального стану дихальної й серцево-судинної систем у даного контингенту хворих.

Головним завданням дослідження було:

1. Вивчення впливу ампліпульстерапії на клінічний перебіг та інструментальні показники функціонального стану серцево-судинної та дихальної систем у хворих із цією патологією.

2. Визначення на основі аналізу отриманих даних найефективніших параметрів методик використання фізичних факторів і розробка показників для їх диференційного використання у даного контингенту хворих.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом спостереження були 104 пацієнти обох статей віком від 45 до 60 років, які знаходилися на лікуванні у кардіологічному відділенні Одеської обласної клінічної лікарні з 02.2002 до 02.2004 рр. З-поміж пацієнтів 83 хворих (основна група), крім медикаментозної терапії, отримували фізіотерапевтичне лікування у вигляді ампліпульстерапії, 21 пацієнт (контрольна група) фізіотерапевтичному лікуванню не підлягав.

Розподіл хворих, в основній та контрольній групах за основними та супровідними захворюваннями подано у таблиці.

Усі пацієнти під час перебування в стаціонарі підлягали обстеженню за таким планом:

1. Загальноклінічне обстеження пацієнта.

2. Визначення антропометричних параметрів.

3. Консультація оториноларинголога (у разі необхідності).

4. Загальноклінічні та біохімічні лабораторні й інструментальні дослідження.

5. Цілодобовий та нічний моніторинг артеріального тиску, зовнішнього дихання, рівня сатурації крові, який здійснювався приліжковими реанімаційно-хірургічними моніторами пацієнта ("Sirecust model-5000" Німеччина).

Усі пацієнти отримали стандартизоване лікування, що включає бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, сечогінні засоби, метаболітну терапію. При сполученні артеріальної гіпертензії з ішемічною хворобою серця (ІХС) у лікування включали нітрати або сидноніміни, у разі порушення ритму — специфічні антиаритмічні препарати згідно з рекомендаціями Міністерства охорони здоров'я та відповідно до форми і ступеня аритмії. У випадках недостатнього зниження чи підвищення артеріального тиску в нічні години добові дози препаратів розподілялися з переважним вживанням у другій половині дня та на ніч. Пацієнти основної групи з гіпертензивним синдромом у сполу-

Розподіл хворих в основній та контрольній групах за основними та супровідними захворюваннями

Група хворих	Артеріальна гіпертензія	Синдром сонних апное	Інші захворювання серця	Захворювання інших систем	Всього
Основна група	83	83	51	7	83
Контрольна група	21	21	12	2	21

ченні з синдромом сонних апное під час перебування у стаціонарі отримували фізіотерапевтичне лікування. Воно здійснювалося у вигляді ампліпульстерапії на ділянку проекції коренів легень.

Ампліпульстерапія при лікуванні пацієнтів із гіпертензивним синдромом у сполученні з ССА надає такі лікувальні ефекти:

1. Високочастотний струм, що підлягає низькочастотній модуляції, тонізуюче впливає на кровообіг, що поліпшує кровопостачання тканин, які знаходяться на шляху проходження струму. Також відбувається розширення спазмованих судин з активізацією у них кровотоку.

2. Модульований струм впливає на тонус мускулатури бронхів, що поліпшує функцію зовнішнього дихання. Зокрема зменшуються бронхоспазм та гіпервентиляція, підвищується життєва ємність легень і резерв дихання, відновлюється бронхіальна прохідність. Стимулюється також дренажна функція бронхіального дерева.

3. Ампліпульстерапія покращує легеневу гемодинаміку, зменшує судинний опір у легенях, поліпшує венозний стік у малому колі кровообігу.

Ампліпульстерапія виконувалася шляхом послідовного використання двох видів модуляції — IV і II режимами роботи, частота модуляції становила 30–50 Гц, глибина — 0–100 %. Одна процедура тривала 68 хв, на курс призначалося 8–10 процедур.

Вплив починали з IV режиму роботи, який характеризується чергуванням двох синусоїдальних струмів із різною частотою модуляції. Цей режим використовувався для визначення чутливості пацієнта. Через те, що сила струму при ампліпульстерапії підвищується до відчуття пацієн-

том вираженої вібрації, збільшення сили струму при чергуванні посилять модульований струм та пауз (II режим роботи) загрожує різким посилення відчуття вібрації після паузи. Це може налякати пацієнта або спричинити захисний м'язовий спазм, що недопустимо. Після визначення порогу чутливості використовували II режим роботи, при якому посилення синусоїдного модульованого струму чергувалися із паузами, що забезпечувало найкращий тонізуючий ефект. Частота модуляції при II режимі роботи становила 30–50 Гц для забезпечення впливу на найглибші структури грудної клітки. В міру адаптації організму пацієнта до вібрації збільшували глибину модуляції струму. Однак, враховуючи наявність кардіологічної патології у пацієнтів, вплив був обмежений у часі та за вираженістю стимулюючого ефекту.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведене за зазначеною методикою лікування привело до того, що напади хропіння стали рідшими, його інтенсивність зменшилася, поліпшилося самопочуття пацієнтів порівняно з контрольною групою. Ці результати отримані шляхом аналізу даних розробленої нами анкети, яку ретельно заповняли пацієнти. Щодо інструментальних даних спо-

стерігалось зменшення частоти епізодів апное, а також зниження частоти виникнення нічних аритмії, ішемії, гіпертонії.

Проте залишаються невирішеними такі аспекти проблеми: недостатня ефективність ампліпульстерапії без супровідного схуднення, складність консолідації результатів лікування, недисциплінованість пацієнтів та ін. Подолання зазначених проблем сприятиме лікуванню пацієнтів із кардіологічною патологією та синдромом сонних апное.

ЛІТЕРАТУРА

1. Окоров А. Н. Диагностика болезней внутренней органов. — М.: Мед. лит., 2000. — Т. 3.
2. Воронин И. М. Нарушения дыхания во время сна у пациентов с застойной сердечной недостаточностью // Пульмонология. — 2001. — С. 40-44.
3. Воронин И. М. Факторы риска obstructивных нарушений дыхания во время сна // Там же. — 2003. — С. 95-100.
4. Ясногорский В. Г. Электротерапия. — М.: Медицина, 1987.
5. Bixler E. O. Association of hypertension and sleep-disordered breathing // Arc. Int. Med. — 2000. — Aug. — P. 14-25.
6. Hedner J. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea // Am. Rev. Respir. Dis. — 1992. — Vol. 146. — P. 1240-1245.

УДК 616.1:616.8-009.836:616.24-008.44

О. І. Панюта

ВПЛИВ СИНДРОМУ СОННИХ АПНОЕ НА СЕРЦЕ-ВО-СУДИННУ СИСТЕМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАРДІОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

В роботі показана роль синдрому сонних апное у виникненні ускладнень артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця. Рекомендовано план обстеження цієї категорії хворих, моніторингове спостереження їх стану. Доведено роль ампліпульстерапії у зниженні частоти епізодів синдрому сонних апное, що веде до покращання якості життя пацієнтів. Проте вказується на необхідність супровідного зниження маси тіла та подолання недисциплінованості пацієнтів щодо виконання лікувальних заходів.

Ключові слова: синдром нічного апное, кардіальна патологія, ампліпульстерапія.

UDC 616.1:616.8-009.836:616.24-008.44

O. I. Panyuta

INFLUENCE OF SYNDROME SLEEP APNEA ON CARDIO-VASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH HEART DISEASES

This article shows the sleep apnea syndrome as a factor of development of heart diseases and systemic arterial hypertension complications. The author proposed the plan of this category patients examinations, cardio-respiratory monitoring. It is proved the role of amplipuls-therapy, that decreases the sleep apnea syndrome frequency and improves the patients' life. Meanwhile, it is pointed out the necessity of concomittent body weight decreasing and overcoming of lack of discipline as for the treatment managment.

Key words: the sleep apnea syndrome, heart pathology, amplipuls therapy.

*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 616.517:616.153.915]-085

Г. О. Семко

ОКИСНЮВАЛЬНА ДЕСТРУКЦІЯ БІЛКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ Й СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ

Інститут дерматології та венерології АМН України, Харків

Регуляція метаболізму клітини і його адаптаційна реорганізація у відповідь на різні впливи значною мірою пов'язані з фізико-хімічними процесами, що відбуваються в її мембрані.

Зараз уже очевидно, що таке захворювання, як псоріаз, характеризується значними порушеннями в мембранних структурах. Установлено, що при даній патології змінюються поверхневі властивості клітин крові [1], ліпідний та гангліозидний спектри еритроцитарних мембран [2; 3].

В основі патогенезу псоріазу як мультифакторного захворювання лежить багато причин [4], одна з яких — процеси вільнорадикального окиснення, які є універсальною патогенетичною ланкою багатьох захворювань.

Нами було показано, що загострення псоріазу супроводжується активацією вільнорадикального окиснення ліпідів [5]. Тобто в організмі створюються умови для інтенсивної генерації радикальних продуктів, і таким чином може підвищуватися окисна деструкція не тільки ліпідів, але і білків, що, у свою чергу, призводить до порушення структури й функції клітинних мембран.

Підвищена пероксидація ліпідів і білків може обумовлювати структурну нестійкість еритроцитарних мембран,

їхню деструкцію, також бути причиною змін, пов'язаних із порушенням енергетичних систем. Зміна стану енергетичного обміну клітинних мембран взаємозалежна з перебудовою їх бар'єрних і транспортних властивостей.

Зважаючи на вищезазначене, метою цієї роботи було дослідження окиснювальної модифікації білків, а також структурного (білковий спектр еритроцитарних мембран) і функціонального (рівень АТФ) станів еритроцитів у хворих на псоріаз у період загострення захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 24 хворих на псоріаз віком від 19 до 50 років у динаміці патологічного процесу. Порівняння проводили з групою практично здорових донорів (12 осіб) віком від 20 до 48 років. Взяття крові здійснювали вранці натще. Як антикоагулянт використовували розчин гепарину.

Ступінь спонтанного і метал-каталізованого окиснювання (МКО) білків визначали за методом [6], оцінку фрагментації окиснених білків сироватки крові проводили за методом [7]. Білковий вміст мембран еритроцитів досліджували за допомогою гель-електрофорезу в ПААГ із попереднім одержанням «білих тіней» за допомогою гіпотонічного лізи-

су й обробки 1%-м додецилсульфатом натрію. Гелі забарвлювали за Кумассі G-250 [8]. Концентрацію АТФ вимірювали люциферазним методом [9] за допомогою автоматизованої системи для дослідження біохемілюмінесценції «Люцифер-01».

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження спонтанної окиснювальної модифікації білків сироватки крові свідчать про статистично вірогідні зміни ($P < 0,05$) вмісту динітрофенілгідрозонів у хворих на псоріаз порівняно з практично здоровими донорами. При аналізі МКО білків сироватки крові у хворих на псоріаз спостерігається тенденція до їх підвищення, але статистично вірогідних змін не виявлено (табл. 1).

Можливо, що окиснювальна модифікація білків пов'язана зі зміною їхньої структурної організації, що супроводжується фрагментацією з утворенням низькомолекулярних компонентів, або агрегацією білкових молекул.

Проведений аналіз ступеня фрагментації окиснених білків виявив статистично вірогідні розходження рівня продуктів фрагментації окиснених білків після їх спонтанного і метал-каталізованого окиснення при всіх довжинах хвиль у хворих на псоріаз (табл. 2). Також на-

Окиснювальна модифікація білків сироватки крові у хворих на псоріаз та здорових донорів, ООЩ, $M \pm m$, нм

Групи обстежених	Спонтанна окиснювальна модифікація білків		Метал-каталізовне окиснення білків	
	370	430	370	430
Здорові, n=12	0,438±0,043	0,209±0,018	0,701±0,061	0,417±0,037
Хворі на псоріаз, n=24	0,714±0,052*	0,327±0,026*	0,848±0,089	0,494±0,069

Примітка. * — $P < 0,01$ порівняно з контролем.

Ступінь фрагментації окиснених білків сироватки крові у хворих на псоріаз та здорових донорів, ООЩ, $M \pm m$, нм

Групи обстежених	Спонтанне окиснення			Метал-каталізовне окиснення		
	254	270	280	254	270	280
Здорові, n=12	2,360±0,021	0,390±0,024	0,161±0,019	2,710±0,038**	0,801±0,010**	0,491±0,011**
Хворі на псоріаз, n=24	2,600±0,039*	0,685±0,065*	0,437±0,057*	2,980±0,045***	1,102±0,040***	0,782±0,032***

Примітка. * — $P < 0,01$ — порівняно з контролем; ** — $P < 0,01$ — порівняно зі спонтанним окисненням білків плазми крові в усіх групах обстежених.

ми було виявлене підвищення рівня продуктів фрагментації білків за рахунок МКО порівняно зі спонтанною окиснювальною деструкцією білків сироватки крові в усіх обстежених.

Виявлене нами підвищення інтенсивності окиснювальної модифікації білків плазми крові у хворих на псоріаз фактично відбиває загальну спрямованість вільнорадикальних процесів і, зокрема, окиснювання білків у всьому організмі.

Зважаючи на велике й різноманітне функціональне навантаження білків у тканинах, їхня окисна модифікація може носити при псоріазі, на відміну від пероксидації ліпідів, більш вибірковий і специфічний характер.

При електрофоретичному аналізі білкового вмісту еритроцитарних мембран було

встановлено, що як у хворих на псоріаз, так і в контрольній групі наявні 7 основних фракцій, що відповідають найбільш значним поліпептидам мембран еритроцитів [10]. Проведені дослідження кількісних співвідношень білків показали, що в мембранних «тінях» еритроцитів у хворих на псоріаз порівняно з контролем вміст спектрину на 20 % менший ($P < 0,05$). При тяжкому перебігу псоріазу ця різниця становить 35 %. При псоріазі виявився вірогідно збільшеним до (9,7±1,2) % вміст білка смуги 4 із ММ 66 кД (у здорових донорів — (6,6±0,7) %). Кількісне співвідношення вмісту інших білків цитоскелету еритроцитів при цьому не змінювалося (табл. 3).

Зниження кількості спектрину в «білих тінях» еритроцитів, можливо, пов'язано з

утворенням менш міцних зв'язків спектрину з якірними білками мембрани. Зазначені зміни можуть порушити нормальну конструкцію цитоскелету в напрямку формування більш ригідної білкової структури, що може впливати на динамічні властивості та проникність плазматичної мембрани.

Аналіз вмісту енергетичного субстрату клітини — АТФ — виявив значні кількісні перерозподіли його рівня при даній патології. Показано, що вміст АТФ в еритроцитах хворих — (0,688±0,045) мМ, що на 26,9 % вище, ніж у практично здорових донорів (0,542±0,060) мМ.

Імовірно, процес загострення псоріазу супроводжується перебудовою метаболізму клітини, коли в патологічних еритроцитах спостерігається більш велика потреба в АТФ, ніж у нормально функціонуючій клітині. У період клінічного видужання рівень АТФ становить (0,588±0,080) мМ, тобто здатність еритроцитів до синтезу АТФ виявляє тенденцію до нормалізації, але повного відновлення не спостерігається. Ці дані свідчать про напруження клітинного метаболізму при псоріазі. Виявлені залеж-

Таблиця 3

Вміст деяких білків еритроцитарних мембран у хворих на псоріаз та здорових донорів, %, $M \pm m$

	Спектрин	Білок смуги 3	Білок смуги 4
Хворі на псоріаз	30,70±1,95*	24,20±0,70	9,60±0,42*
Контрольна група	38,00±1,72	22,20±1,94	7,30±0,60

Примітка. * — $P < 0,05$ — порівняно з контролем.

ності дозволяють припустити існування структурної обумовленості цього явища, можливо пов'язаної з певною модифікацією мембран при псоріазі і, зокрема, зі зміною їх білкового спектра.

Висновки

Проведений порівняльний аналіз спонтанного і метал-каталізованого окиснення білків за рівнем карбонільних похідних, ступеня виразності їхньої фрагментації, за результатами електрофоретичного розподілу білків еритроцитарних мембран та рівня АТФ в еритроцитах показав чіткі розходження між здоровими людьми і хворими на псоріаз. При псоріазі в організмі створюються умови, при яких відбувається підвищення окислювальної деструкції білків і ліпідів, що призводить до по-

рушення структури і функції клітинних мембран.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мавров І. І., Семко Г. А., Ермошенко Е. В. Изменения некоторых показателей системы соединительной ткани и внешних примембранных слоев клеток при гиперэпидермопозе // Эксперим. и клин. медицина. — 2002. — № 2. — С. 89-91.
2. Бутов Ю. С., Хрусталева Е. А., Федорова Е. Г. Уровень липидов и показатели клеточного иммунитета у больных псориазом // Рос. журнал кожных и вен. болезней. — 1999. — № 2. — С. 11-14.
3. Семко Г. А. Структурно-функциональные изменения мембран и внешних примембранных слоев при гиперэпидермопозе // Укр. биохим. журнал. — 1998. — № 3. — С. 36-39.
4. Кожные и венерические болезни: Руководство. / Под ред. Ю. К. Скрипкина, В. Н. Морозова. — М., 1999. — Т. 1. — 880 с.
5. Барьерно-транспортные и структурные свойства мембран / И. И.

Мавров, М. С. Гончаренко, А. К. Кондакова, Г. А. Семко // Журн. дерматологии и венерологии. — 2002. — № 2 (16). — С. 15-20.

6. Меццишен И. Ф. Метод определения окислительной модификации белков плазмы (сыворотки) крови // Бук. мед. вісн. — 1998. — № 2. — С. 159-160.

7. Davies K. J. A., Delsignore M. E. Protein damage and degradation by oxygen radicals. III. Modification of secondary tertiary structure // J. Biol. Chem. — 1987. — Vol. 262. — P. 9908-9913.

8. Laemmli U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bakteriofage // Nature. — 1970. — Vol. 4, N 227. — P. 680-685.

9. Узарова Н. Н. Биоаналитические применения люциферазы светляков // Прикл. биохимия и микробиология. — 1993. — Т. 29, вып. 2. — С. 180-191.

10. Чернецкий Е. А., Воробей А. В. Структура и функция эритроцитарных мембран. — Минск: Наука и техника, 1981. — 215 с.

УДК 616.517:616.153.915]-085

Г. О. Семко

ОКИСНЮВАЛЬНА ДЕКТРУКЦІЯ БІЛКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ Й СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ

У сироватці крові хворих на псоріаз проведено порівняльний аналіз спонтанного і метал-каталізованого окиснювання білків за рівнем карбонільних похідних і ступенем фрагментації. Також проаналізовано білковий спектр мембран еритроцитів і рівень АТФ у хворих на псоріаз і здорових донорів. Обговорюється роль окиснювальної модифікації білків у порушенні структури й функції клітини при псоріатичному процесі.

Ключові слова: псоріаз, окиснювальна модифікація білків, білковий спектр, АТФ.

UDC 616.517:616.153.915]-085

G. O. Semko

OXIDATIVE DESTRUCTION OF BLOOD SERUM PROTEINS AND STRUCTURE AND FUNCTIONAL STATE OF ERYTHROCYTES IN PSORIASIS

We determined the oxidative modification of proteins (spontaneous and metal-catalysing oxidation) in patients with psoriasis. For detecting oxidative modification of serum proteins we measured the concentration of protein carbonyl groups and protein fragmentation. The protein spectrum of erythrocyte membrane and the level of ATP has been studied. We discussed the role of oxidative modification proteins in the disturbance of the structure and function of the cell in the psoriasis.

Key words: psoriasis, erythrocytes modification of proteins, protein spectrum, ATP.

УДК 06.091.5 «452.1» 614.253.2-053.2: 378.661 (477.74)

НА НИВІ ПЕДІАТРІЇ

До 100-річчя кафедри дитячих хвороб ОДМУ та першої дитячої клініки м. Одеси

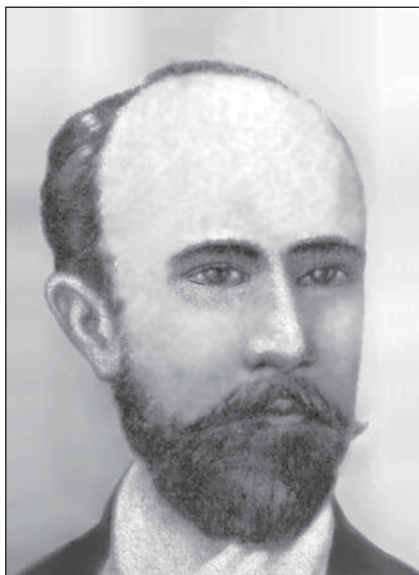
У 2000 році відбулась знаменна подія в житті м. Одеси й вищої медичної освіти України — виповнилося 100 років Одеському державному медичному університету. Під час будівництва та організації медичного факультету Новоросійського університету спорудження приміщення для дитячої клініки не передбачалося.

Першим завідувачим кафедрою акушерства, жіночих та дитячих хвороб 13 червня 1902 року, на підставі конкурсу, було призначено приват-доцента Медико-хірургічної академії, доктора медицини, екстраординарного професора Василя Миколайовича Массена. Після смерті В. М. Массе-

хвороб і завідував нею з 1904 по 1912 рік.

Розуміючи гостру необхідність покращання надання медичної допомоги дітям, перший декан медичного факультету професор В. В. Подвисоцький та завідувач кафедру дитячих хвороб професор В. П. Якубович звернулися до громадян міста з проханням допомогти у будівництві дитячої клініки. Їх виключна цілеспрямованість та енергія дали можливість зібрати необхідні благодійні кошти для цієї мети.

Дитяча клініка була збудована, головним чином, на приватні пожертвування князівни Любові Олександрівни Абамелек, яка внесла 75 000 рублів золотом, і до 1917 року носила її ім'я. Відкриття клініки



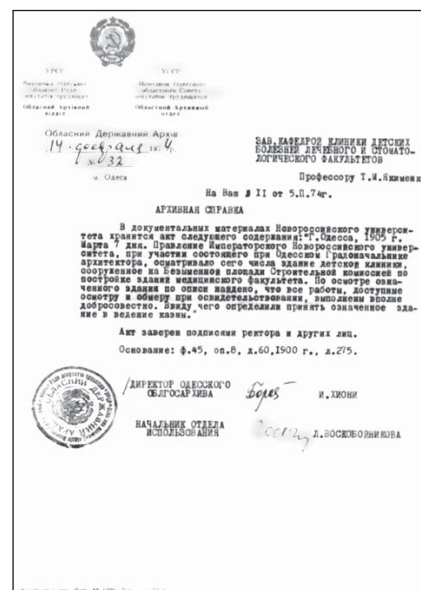
Професор В. М. Массен на, у 1904 році, читання лекцій по дитячих хворобах було доручено професору Василю Пилиповичу Якубовичу. Він організував кафедру дитячих



Дитяча клініка

відбулося 7 березня 1905 року. Цього дня комісією при Одеському градоначальнику було «визначено прийняти цю будівлю у ведення казни». Це була перша дитяча клініка в Одесі, третя — в Україні і сьома — в Російській імперії.

Створення і відкриття клініки дало можливість подальшого поліпшення охорони здоров'я дітей, вивчення та аналі-



Архівна довідка про прийняття будівлі у ведення міської казни

зу матеріалів щодо захворюваності та смертності, підготовки спеціалістів для практичної роботи. З перших років існування клініка була і досі є регіональним центром по наданню допомоги дітям, а також базою наукової школи педіатрів. Організаційна, практична і наукова діяльність Одеської педіатричної школи завжди відзначалася великою соціальною значущістю досліджуваних проблем та актуальністю наукової тематики.

Професор В. П. Якубович очолював клініку в 1905–1912 рр. При ньому клініка була добре обладнана, робота в ній відзначалася чіткою організацією. Учні та колеги під керівництвом професора В. П. Якубовича вивчали анатомо-фізіологічні особливості травної системи новонароджених та



Професор В. П. Якубович

грудних дітей, розробляли питання діагностики дитячих інфекцій. Підручник В. П. Якубовича з діагностики дитячих хвороб і способів дослідження дітей (1890) тривалий час був настільною книгою педіатрів і студентів. Професор В. П. Якубович залишився в пам'яті учнів як чудовий лектор і організатор кафедри та клініки дитячих хвороб.

З 1912 по 1921 рік клінікою завідував професор Семен Костянтинович Гогітідзе. Це були важкі роки першої світової війни та революції. Дитяча клініка була перетворена у

лазарет. Але, завдяки відданості справі, професор С. К. Гогітідзе зумів не тільки підтримувати клініку, викладати курс дитячих хвороб на високому рівні, а й займатися науковою роботою. Співробітниками було опубліковано 20 робіт, присвячених фізіології та патології дітей раннього віку, особливостям фізичного розвитку дітей регіону. Професор С. К. Гогітідзе написав оригінальний «Посібник для студентів і лікарів», в якому висвітлено анатомо-фізіологічні особливості шлунково-кишкового тракту дітей різних періодів життя та питання природного вигодовування.

В історію одеської педіатричної школи С. К. Гогітідзе ввійшов як засновник Одеської спілки дитячих лікарів (1916). Він неодноразово повторював, що Спілка повинна підняти науковий ценз одеських педіатрів, створити колектив, який сприяв би об'єднанню малочисельної сім'ї педіатрів.

У всі часи робота Спілки не зупинялась, залишаючись школою для багатьох поколінь дитячих лікарів. Сьогодні Одеську асоціацію лікарів-педіатрів і неонатологів очолює завідувач кафедру госпітальної педіатрії і неонатології, член-

кор. АМН України, професор М. Л. Аряєв, а заступником є завідувач кафедру пропедевтики дитячих хвороб, лауреат Державної премії України, професор І. Л. Бабій.

У 1921–1928 рр. педіатричну школу Одеси очолював професор Ісай Якович Винокуров — людина енциклопедичних знань, громадський діяч і гуманіст.

У роки розрухи і голоду педіатри Одеси на чолі з професором І. Я. Винокуровим головним у своїй роботі вважали боротьбу з туберкульозом, гострими інфекціями. Ці питання знайшли своє відображення у наукових дослідженнях кафедри. Так, вивчався стан реактивності при туберкульозі, велася активна його профілактика у новонароджених. Віддаючи належне французькій школі (І. Я. Винокуров закінчив Вищу медичну школу у Парижі у 1888 р.), вчений продовжував дослідження у галузі дитячої психології. У некролозі, присвяченому пам'яті І. Я. Винокурова, видатний педіатр, професор О. А. Кисіль назвав Одеську клініку дитячих хвороб однією з кращих у країні.

Педіатрична школа Одеси у подальші роки відмічена спадкоємністю її керівників,



Професор С. К. Гогітідзе



Професор І. Я. Винокуров та співробітники кафедри дитячих хвороб

які пройшли підготовку у стінах медичного факультету Новоросійського університету, а потім медичного інституту.

З 1928 по 1954 рік кафедру дитячих хвороб і клініку очолював професор Аркадій Іванович Скроцький, який працював у ній з 1908 р.

Разом із співробітниками він зробив значний внесок у вивчення дитячої інфекційної патології, ревматизму, туберкульозу та інших захворювань. Професор А. І. Скроцький вперше в Україні застосував і сприяв широкому впровадженню в практику серопротекції кори. У роботах співробітників кафедри у ці роки описано особливості дифтерії, різноманітні форми паротиту та вітряної віспи (А. І. Скроцький), зворотного тифу, холери (Г. С. Леві), клініку і лікування поліомієліту (Н. Г. Стюпіна, Т. Л. Мідлер, А. Н. Гончарук).

Клініці і лікуванню скарлатини, епідемічного цереброспінального менінгіту присвячені дисертації Я. С. Вайнера, М. В. Білецької, Г. С. Леві, Т. М. Якименко. Вчені кафедри А. І. Скроцький, П. С. Соснова, В. П. Чернюк, Н. Г. Стюпіна, В. І. Зузанова та інші різнобічно вивчали патогенез і клініку

ревматизму залежно від віку дітей.

Вчений створив в Одесі школу по лікуванню грязью дітей, хворих на ревматизм, ревматоїдний артрит, поліомієліт та інші захворювання. Великий науковий внесок зробив А. І. Скроцький у вивчення і застосування раннього позакурортного лікування грязью, організацію під Одесою дитячого санаторію «Холодна Балка», розробив показання до лікування грязью. З ініціативи А. І. Скроцького при клініці дитячих хвороб у 1948 р. була створена перша у країні грязелікарня. Багато уваги у своїй науковій роботі А. І. Скроцький приділяв питанням розладу харчування і травлення, хворобам періоду новонародженості. Під керівництвом А. І. Скроцького виконано близько 20 кандидатських і докторських дисертацій.

Вчений взяв активну участь в організації у 1932 р. педіатричного факультету медичного інституту, деканом якого він був з 1944 по 1945 рік. Великий педагогічний досвід було узагальнено у науковій роботі «Принципи і методи викладання педіатрії у медичному інституті». Багато співробітників і учнів А. І. Скро-

цького очолили педіатричні кафедри у різних вузах країни: професори С. А. Дулицький — у Москві, М. Х. Ургелідзе — у Тбілісі, А. М. Караєв — у Махачкалі, Г. Г. Стукс — у Томську, професор Г. С. Леві — в Одесі, А. М. Волошинов — в Івано-Франківську, В. П. Чернюк, Т. М. Якименко, Г. Н. Гончарук — в Одесі, О. М. Сафронова — в Запоріжжі, доценти П. С. Соснова — у Кишиневі, Н. Г. Стюпіна — в Одесі, Я. С. Вайнер — в Ужгороді.

Завдяки плідній діяльності Аркадія Івановича Скроцького, дитяча клініка з невеликого стаціонару перетворилась у велику, авторитетну в місті і країні установу з амбулаторією, клінічною, біохімічною і бактеріологічною лабораторіями, рентгенівським, електрокардіографічним, фізіотерапевтичним кабінетами, бібліотекою. Сюди госпіталізували найбільш складних і тяжких хворих.

У 1954–1969 рр. кафедру очолював професор Володимир Петрович Чернюк, а в 1969–1972 — професор Валентина Іванівна Зузанова. Основні напрямки роботи кафедри і клініки у ці роки — дослідження проблеми бронхіальної астми (О. М. Сафронова, В. В. Фролова, Л. Г. Зелінська), грязелікування (Т. Л. Мідлер), патології дітей раннього віку (В. П. Буйко), порушення обміну речовин (Г. С. Клочкова, М. В. Білецька), захворювання органів травлення (Л. М. Тихончук, О. К. Юзефович, С. С. Мінервіна). За цей період було виконано 2 докторські і 8 кандидатських дисертацій.

У 1957 році на базі клініки було проведено Республіканську конференцію з патології шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку з участю видатних учених-педіатрів — професорів В. О. Белоусова, М. С. Маслова, О. М. Хохол та ін.

Пізніше проведено конференцію з питань дитячого хар-



Професор А. І. Скроцький та співробітники кафедри і клініки



Професор В. П. Чернюк та співробітники кафедри



Професор В. І. Зузанова



Учасники Республіканської конференції — видатні вчені-педіатри професори В. О. Белоусов, М. С. Маслов, О. М. Хохол



Конференція з питань дитячого харчування з участю професорів П. Н. Гудзенко, Т. М. Якименко

чування з участю професорів П. Н. Гудзенко (республіканський педіатр) і Т. М. Якименко.

У 1980 році відбулася конференція, присвячена 75-річчю заснування клініки. У президії — професори В. П. Чернюк, В. Д. Драгомирецький, головний лікар ГKB № 2 В. П. Гогуленко. З доповіддю виступила професор Т. М. Якименко.

У 1972–1991 рр. кафедрою завідувала з. д. н. т. України, професор Тамара Михайлівна Якименко. Співробітники кафедри розробляли питання лікування гострих захворювань органів дихання з використанням специфічних імуноглобулінів, інгібіторів протеаз, мембрано-стабілізуючих і тканинних препаратів (В. П. Буйко, Г. Т. Михайлов, Г. С. Ключкова, Л. О. Тимошенко, Г. Г. Губень, І. П. Маломуж, В. Г. Зеленянський). Під керівництвом професора Т. М. Якименко захищено 4 кандидатські дисертації.

У 1991 році кафедру очолив професор Ігор Леонідович Бабій. Клінічною базою кафедри продовжувала бути дитяча клініка МКЛ № 2 м. Одеси (колишня дитяча клініка медичного факультету Новоросійського університету).

У подальшому кафедра була реорганізована в кафедру пропедевтики дитячих хвороб



Семидесятип'ятирічний ювілей клініки. З доповіддю виступає професор Т. М. Якименко

(1994). Основними напрямками наукових досліджень у цей період стали дитяча гастроентерологія, пульмонологія, питання вигодовування та харчування дітей старше 1 року.

Базу кафедри суттєво розширено і оснащено усім необхідним. За період 1991–2004 рр. співробітниками кафедри написано і видано типографським способом методичну літературу для студентів з пропедевтики дитячих хвороб, опубліковано понад 200 наукових робіт, видано монографії «Му-

ковісцидоз у дітей і підлітків» (1994), «Дієтетика дитячого віку» (2002), навчальні посібники «Пропедевтика дитячих хвороб з доглядом за дітьми» (1999), «Клінічне обстеження плода і дитини» (1999), науково-популярне видання «Одеський медичний університет» (2000), наукове видання «Гармонічне харчування матері, плода і дитини» (2004) та ін. Під керівництвом професора І. Л. Бабія виконано і захищено 6 кандидатських дисертацій (З. Халдун, А. П. Пахомов,

І. М. Федчук, О. В. Горша, О. В. Морозова, Л. В. Руссу). У 1996 році доцентом кафедри Ю. П. Харченко виконано і захищено докторську дисертацію «Діагностика, особливості клінічного перебігу і фармакотерапії тяжкої atopічної бронхіальної астми у дітей». Нині професор Ю. П. Харченко — завідувач кафедри інфекційних хвороб дитячого віку ОДМУ. Результати досліджень вчених кафедри і клініки неодноразово були представлені на різноманітних конференціях, з'їздах і конгресах як в Україні, так і за кордоном. Професор І. Л. Бабій є автором близько 400 наукових робіт, 15 винаходів, багатьох раціоналізаторських пропозицій.

У 90-ті роки ХХ ст. одним із авторитетних і провідних учених-педіатрів як в Україні, так і за кордоном, академіком АМН України, професором Б. Я. Резніком в м. Одесі створено міський дитячий лікувально-діагностичний центр. Академік Б. Я. Резнік добре розумів і відчував необхідність реформування медичної допомоги дітям і підліткам та концентрації сучасного лікувально-діагностичного обладнання у стінах великого центру. У ньому проходять обстеження і лікування десятки тисяч маленьких одеситів, дітей і підлітків старшого віку. З перших днів роботи центру вірним соратником і однодумцем академіка Б. Я. Резніка була головний лікар центру Людмила Сергіївна Будяк. У 1997 році несподівано обірвалося життя академіка Б. Я. Резніка. Після його смерті Одеському міському дитячому лікувально-діагностичному центру присвоєно його ім'я, а трохи пізніше встановлено меморіальну дошку.

У зв'язку з перепрофілюванням ліжкового фонду і тенденцією до його збільшення, реформування лікувально-профілактичних закладів у 2002 році відбулося злиття центру з дитячою клінікою МКЛ № 2



Професор І. Л. Бабій та співробітники кафедри пропедевтики дитячих хвороб

м. Одеси у функціонально нове об'єднання — міську дитячу лікарню № 1 ім. акад. Б. Я. Резніка. Головним лікарем призначено Л. С. Будяк, науковим керівником — завідувача кафедри пропедевтики дитячих хвороб д-ра мед. наук, професора І. Л. Бабія.

Сьогодні МДЛ № 1 ім. акад. Б. Я. Резніка — сучасний, багатопрофільний дитячий лікувально-профілактичний заклад, що має найновіше лікувально-діагностичне обладнання, високопрофесійний колектив лікарів, медичних сестер, лаборантів і співробітників інших спеціальностей. У клініці МДЛ № 1 функціону-

ють 3 відділення та приймальний покій розраховані на 130 ліжок: гастроентерологічне — 45 ліжок, кардіоревматологічне — 45, відділення патології дітей раннього віку — 40 ліжок. У дитячій клініці працюють 17 лікарів, 50 — співробітників середнього медичного персоналу, молодшого персоналу — 35 і співробітників інших спеціальностей — 10.

У цій статті автор не ставив за мету зробити детальний аналіз роботи першої дитячої клініки м.Одеси, бо це неможливо у таких стислих рамках.

Коротка історія створення і розвитку клініки — це наше коріння, що дає можливість ще

раз побачити, відчути і досягнути уроки часу. Історія клініки тісно пов'язана з розвитком і становленням педіатричної школи міста як наукової, так і практичної. Сьогоднішнє покоління вчених-педіатрів, лікарів-практиків і тих, хто прийде їм на зміну, повинні належним чином продовжити справу і починання своїх попередників і примножити їх шляхом пошуку нових перспектив у педіатричній науці.

Зичимо кафедрі пропедевтики дитячих хвороб ОДМУ та Одеській клініці МДЛ № 1 ім. акад. Б. Я. Резніка процвітання і нових досягнень на ниві педіатрії.

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 інтелектуально 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 по-

відомлення, 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 файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi

B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5; 11,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський державний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65026, Україна.

Редакційна колегія

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностиків
 - * 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**

