

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

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



**№ 1 (7)**  
**2006**

# 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)

№ 1 (7) 2006



# ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

(048) 728-54-58  
(0482) 23-29-63

Редактор випуску  
**В. М. Попов**

Літературні редактори  
і коректори

**Т. М. Ананьєва**  
**А. А. Гречанова**  
**Р. В. Мерешко**  
**О. В. Титова**  
**О. М. Фащевська**

Художній редактор  
**О. А. Шамшуріна**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет

**Г. М. Гунько**  
**В. М. Попов**  
**С. С. Ракул**  
**О. А. Шамшуріна**

Поліграфічні роботи  
**І. К. Каневський**

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

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 5610**

Підписано до друку 28.03.2006.  
Формат 60x84/8. Папір письмовий.  
Обл.-вид. арк. 14,0.  
Тираж 300 пр. Зам. 784.

Видано і надруковано  
Одеським державним  
медичним університетом.  
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.  
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

## ЗМІСТ

### **Фундаментальні проблеми медицини та біології**

КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЕ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК  
В. И. Грищенко, А. Н. Гольцев, Е. А. Щегельская,  
Ю. Е. Микулинский, Н. Г. Грищенко ..... 4

ВПЛИВ ДЕЯКИХ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ  
НА ТРАНСПОРТ ВУГЛЕВОДНИХ І ПЕПТИДНИХ  
СУБСТРАТІВ *IN VITRO*  
О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, О. А. Багірова ..... 9

### **Нові медико-біологічні технології**

РОЛЬ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ  
В ДІАГНОСТИЦІ РЕЦИДИВІВ РАКУ  
МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ  
Л. В. Аніщенко ..... 14

ОЦІНКА СТАНУ ЖУВАЛЬНОЇ МУСКУЛАТУРИ  
У ПІДЛІТКІВ ІЗ ДИСТАЛЬНИМ ПРИКУСОМ  
ЗА ДАНИМИ КОМП'ЮТЕРНОЇ  
ЕЛЕКТРОМІОГРАФІЇ  
О. Б. Соломатін, Є. Д. Бабов, Й. М. Репужинський ..... 16

### **Оригінальні дослідження**

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ СТРЕСС КАК ПРИЧИНА  
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МИОКАРДИАЛЬНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
А. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, П. П. Шипулин,  
С. Е. Вербецкий, А. В. Добруха ..... 20

ВПЛИВ МАГНІЄВОЇ СОЛІ ДИФОСФОНАТУ  
ГЕРМАНІЮ НА АКТИВНІСТЬ АТФ-аз МІТОХОНДРІЙ  
МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ  
МІОКАРДИОДИСТРОФІЇ  
В. В. Годован, В. Й. Кресюн ..... 24



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2006

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

МОРФОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ГОСТРОГО ЗАПАЛЕННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ІЗ L-АРГІНІН-ІНДУКОВАНИМ ПАНКРЕАТИТОМ І ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЮ КОРЕКЦІЄЮ О. Л. Кошельник .....	29
ВПЛИВ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРКОВОЗАЛОЗНОЇ СИСТЕМИ НА СТАН СИСТЕМОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ, ЗУМОВЛЕНІЙ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ Н. Г. Малюкова .....	33
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ Мохамед Хассан Мохамед Сид Ахмед, Т. А. Лозовая .....	37
ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ ВАГІТНОСТІ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ В. Ф. Нагорна, В. Г. Марічереда, Т. І. Пермінова .....	42
ЛІПІДНИЙ СКЛАД ЕРИТРОЦИТІВ, СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНОЇ І ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМ ПЛАЗМИ КРОВІ У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ С. А. Тихонова, О. О. Пахомова, Т. В. Волковинська .....	46
МОРФОМЕТРИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТАДІЙ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ МИШЕЙ В УМОВАХ ДІЇ НІТРИТУ НАТРІЮ О. Л. Холодкова, Д. М. Пихтеев, А. Л. Щербатюк .....	50
ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ АНТИОКСИДАНТІВ НА ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ НАДХОДЖЕННІ АМІННОЇ СОЛІ 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИОЦТОВОЇ КИСЛОТИ Я. А. Цветкова, В. М. Бобирьев .....	54
ВПЛИВ ІНУЛІНУ НА СТАН ЗОРУ І ДЕЯКІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ Ю. В. Цісельський, А. П. Левицький .....	58
МАЛООБ'ЄМНА ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ ГІПОВОЛЕМІЧНОГО ШОКУ У ХВОРИХ ІЗ ШЛУНКОВО-КИШКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ П. М. Чусєв, О. О. Буднюк, І. О. Галінський .....	61
МОЖЛИВА АНТИОКСИДАНТНА РОЛЬ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ О. Г. Шаповалов .....	63
СТАН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ ПРИ БЛОК-БІЛКОВИХ ВЗАЄМОДІЯХ В ІМУННИХ І НЕІМУННИХ РЕАКЦІЯХ <i>IN VITRO</i> Л. В. Юрлова, Н. В. Костюшова, І. І. Бокал, В. О. Ратушненко .....	66

## Огляди

ПЕРОРАЛЬНА ТЕРАПІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ 50 РОКІВ ПОТОМУ: ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ Г. Ф. Генделека .....	71
НЕЙРОІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ КОНТРОЛЮ ЗБУДЛИВОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ Л. С. Годлевський, О. М. Нєнова .....	75

ПРОМЕНЕВІ ТА НЕПРОМЕНЕВІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ  
Й ПРОГНОЗУВАННІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Е. В. Тарасовська ..... 93

**Інформація, хроніка, ювілеї** \_\_\_\_\_

ЧЕТВЕРТИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ КОНГРЕС ІЗ ПРОБЛЕМ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ,  
ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ЗАХВОРЮВАННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ..... 100

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ..... 103

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського державного медичного університету  
Протокол № 5 від 19.01.2006 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 із біології та медицини.

**Передплатні індекси:**

для підприємств та організацій — **08204**

для індивідуальних передплатників — **08205**

УДК 616-089.843:57.043

**В. И. Грищенко**, *акад. НАН України,*  
**А. Н. Гольцев**, *чл.-корр. НАН України,*  
**Е. А. Щегельская**, *канд. биол. наук,*  
**Ю. Е. Микулинский**, *канд. биол. наук,*  
**Н. Г. Грищенко**, *канд. мед. наук*

## КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков*

В третье тысячелетие биологическая наука вошла с достижениями, революционизирующими представления о некоторых фундаментальных ее аспектах. Получены и осмыслены принципиально новые экспериментальные данные, свидетельствующие о высокой пластичности организма высших животных, а именно о наличии скрытых резервов обновления соматических клеток в постнатальном онтогенезе благодаря поддержанию пула стволовых клеток (СК) — родоначальниц различных линий клеточной дифференцировки.

Несмотря на то, что упоминание о стволовой клетке относится к началу прошлого столетия (Максимов, 1908), интенсивное освоение этой области клеточной биологии насчитывает не более 15–20 последних лет. Тем не менее, экспоненциальный рост качественных и количественных характеристик этих исследований настолько велик, что сейчас мы в полной мере можем говорить о «конце начала этапа изучения стволовых клеток».

Бывают ситуации, когда, задавая один и тот же вопрос, даже специалистам одной и той же области знаний, мы получаем, в лучшем случае, неоднозначный, а то и вовсе про-

тивоположный ответ. Что-то подобное складывается сейчас вокруг термина «стволовая клетка». Что же это такое? По-видимому, особенность и уникальность этих клеток легче всего воспринимается через призму развития человеческого эмбриона, начинающегося с деления фертилизованной (оплодотворенной) яйцеклетки. Возникающие после первых делений дробления клетки сохраняют все качественные характеристики исходной яйцеклетки. Любая из них может дать начало новой человеческой жизни и поэтому может называться тотипотентной (всемогущей) стволовой клеткой. Формирующаяся через 4–5 сут бластоциста, в частности, клетки внутренней ее массы, уже в определенной мере ограничены в своем потенциале, но все же способны давать начало всем без исключения типам клеток организма животных. Это плюрипотентные (множественный потенциал) стволовые клетки (ПСК) млекопитающих, к которым относятся эмбриональные клетки карциномы (ЭКК), а именно: стволовые элементы тестикулярной опухоли (тератокарцинома); эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) из внутренней клеточной массы, преим-

плантационного эмбриона и эмбриональные зародышевые клетки (ЭЗК), которые происходят из предшественников зародышевых клеток (ПЗК) постимплантационного эмбриона.

В процессе развития зародыша плюрипотентные стволовые клетки превращаются в более дифференцированные мультипотентные стволовые клетки, с меньшей степенью свободы выбора поведения роста. Эти клетки, рассредоточенные по всему организму, можно отнести к органо- и тканеспецифическим стволовым клеткам, дающим начало, например, всем клеткам крови, кожи, нервной и мышечной ткани и т. д.

Весь клон плюрипотентных ЭСК имеет много общих признаков, но и ряд отличий. Несмотря на «минимальный фенотип» и минимум рецепторов, в них все же можно идентифицировать маркеры клеточной поверхности, в частности стадиоспецифические эмбриональные антигены (SSEA-3 и SSEA-4) или опухолевые антигены, и такие маркеры, как щелочная фосфотаза, POV-домен транскрипционного фактора Oct4, высокий уровень теломеразы. Подобно ЭСК, ПЗК содержат высокую активность

щелочной фосфатазы, но, в отличие от более дифференцированных клеток герминативного эпителия, не экспрессируют  $\beta$ -интегрин [1]. Для всех типов стволовых клеток — ЭСК, ЭСК, ЭЗК и ПЗК — характерными внутриклеточными белками-маркерами есть Oct3, Oct4, Tcf, Groncho. Физиологическое значение большинства из них не совсем ясно, за исключением, пожалуй, Oct4, входящего в группу белков-сайленсеров хроматина. Дифференцировка плюрипотентных клеток ассоциирована с отрицательной регуляцией Oct4 уровня и Oct4 гена в ЭСК и у мышей приводит к дифференцировке и утрате их плюрипотентных свойств [2; 3].

Все эмбриональные ПСК могут дифференцироваться *in vitro* в широкий спектр клеток разных типов, представленных в трех первоначальных зародышевых листках эмбриона. При этом идентифицируется усиление экспрессии одних генов (например, кодирующих продукцию Oct3, FGF5) и снижение других ( $\alpha$ -ФП, кетатина 8 и 19) [4].

Современные данные свидетельствуют о возможности использования в лечебных целях не только эмбриональных, но и стволовых клеток взрослых, также обладающих «пластичностью», т. е. способностью формировать клетки различных тканей. В этом смысле особую значимость имеют мезенхимальные стволовые клетки (МСК), способные давать как клетки костной, хрящевой и жировой ткани, так и дифференцированные типы клеток кожи, нервной ткани, гладкой мускулатуры и др. [5; 6].

Находящиеся *in situ* МСК костного мозга, также как и ЭСК, не экспрессируют молекул адгезии. Но по мере культивирования они переходят в пул продвинутых в дифференцировке прогениторных элементов с молекулами адгезии

(VCAM-1, ICAMA и др.), дифференцировки (SH2, SHS-рецептор, фибронектин) [6; 7]. Присутствующие в строме костного мозга МСК, а также эмбриональные МСК не имеют рестрикции плюрипотентности, как и их ранние потомки, что придает статус плюрипотентности клеткам стромы многих органов и, в первую очередь, костного мозга. Формирующие и являющиеся основной конструктивной единицей стромы МСК способны в процессе дифференцировки превращаться в стволовые кроветворные клетки (СКК). Эти две популяции «материнских» и «дочерних» клеток находятся в теснейшем контакте и взаимосвязи, продуцируя взаиморегулирующие сигналы, определяющие их функциональный статус, включая процесс дифференцировки [7; 8]. Фенотип клеток стромы костного мозга, как и кроветворных стволовых предшественников, весьма гетерогенен, что подчеркивает их «коммуникабельность».

Итак, даже беглый анализ клеток, входящих в так называемый компартмент стволовых элементов организма животных, показывает достаточно широкий спектр их структурной и функциональной организации. Действительно, по мере развития каскадного процесса формирования клеток от истинно тотипотентных элементов ранней фертилизованной яйцеклетки до появления более дифференцированных их потомков в разных органах и тканях происходит существенная трансформация количественных и качественных характеристик этих клеток. Такого рода изменения происходят как в естественных условиях *in vivo*, так и в системе *in vitro* при культивировании стволовых предшественников. В общем, в этом не было бы ничего нового и оригинального, если бы не один момент, имеющий не-

посредственное отношение к значимости этих изменений в судьбе собственно тех стволовых элементов, которые проходят такие этапы трансформации структурно-функциональной организации.

В сложном технологическом процессе аппликации стволовых клеток как метода терапии различных патологических состояний организма одно из существенных мест занимает их криоконсервирование. По-видимому, не будет большим преувеличением сказать, что фундаментальный, созидательный камень строящегося здания с названием «криоконсервирование стволовых клеток» был привнесён именно из области репродуктивных технологий. Мощным стимулом выполнения работ в этом направлении стала необходимость успешного решения вопросов помощи бесплодным женщинам, размножения ценных и исчезающих видов животных и т. д. Освоение технологий экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) наряду с положительными моментами увеличило частоту многоплодных беременностей [9], в связи с чем возникла необходимость селективного переноса ограниченного числа эмбрионов и хранения так называемых «избыточных» зародышей [10], криоконсервированных по различным программам [11–13]. Подтверждением удачных работ, ведущихся в нашем институте в этом направлении, есть наступление беременности и родов после переноса деконсервированных эмбрионов человека пациентке, проходившей курс лечения бесплодия методом ЭКО [11]. В данном случае криоконсервирование эмбрионов осуществляли по медленной программе под защитой криопротектора 1,2-пропандиола.

Несмотря на то, что на сегодняшний день разработана своего рода наука технологий криоконсервирования репро-

дуктивных клеток разного уровня организации, установление закономерностей поведения этих структур в процессе и после криоконсервирования остается принципиально важной задачей криобиологии. Успешное решение многих вопросов данной проблемы может быть реализовано как за счет сугубо «технических» аспектов: разработки режимов замораживания-отогрева, подбора криопротекторов и их концентрации, консервирующих сред, условий предобработки перед замораживанием и т. д., — так и учета особенностей отклика этой биосистемы на данные факторы.

Более 30 лет назад D. Wittinghant [14] впервые опубликовал протокол так называемого медленного режима криоконсервирования эмбрионов млекопитающих, который в дальнейшем был использован для криоконсервирования ооцитов и некоторых других тканевых структур репродуктивного тракта. Фактически с этого времени начался этап интенсивного освоения технологий криоконсервирования этих сложных биоструктур, среди которых особую значимость как в медицине, так и социальном плане имеют эмбрионы человека [11; 12; 15], сохранность которых после криоконсервирования и сейчас, к сожалению, остается низкой [11; 15]. Считается, что эмбрион успешно перенес процедуру замораживания-отогрева при сохранении не менее 50 % бластомеров [11; 15], в отношении которых реализуются широкого спектра отрицательно влияющие физико-химические факторы. Исходя из этого, логичным и закономерным будет стремление минимизации действия этих факторов на биообъект на каждом этапе всего технологического процесса криоконсервирования, т. е. от предподготовки материала к замораживанию до экспонирования после отогрева.

Основные постулаты криобиологии говорят о том, что характер и степень влияния физико-химических факторов, реализуемых в процессе замораживания-отогрева биологического объекта, существенным образом зависят от его исходного состояния [16–18]. Другими словами, структурно-функциональный статус биообъекта в данный момент определяет его криолабильность или криостабильность. В контексте рассматриваемой работы, наилучшим подтверждением данного тезиса может быть отклик на физико-химические факторы криоконсервирования стволовых элементов гемопоэтического плацдарма организма.

Ранее нами было установлено, что при, казалось бы, «оптимальных» условиях криоконсервирования костного мозга гибель СКК варьирует в довольно широких пределах — от 45 до 70 % [18; 19]. Тот факт, что, подобно ЭСК, по мере дифференцировки происходит изменение функциональных свойств и структурных характеристик СКК, есть основанием для утверждения, что отмеченная дисперсия сохранности этих клеток может быть обусловлена их исходным состоянием. Другими словами, модификация указанных параметров клеток (по тем или иным причинам) будет определять их устойчивость к действию факторов криоконсервирования. Известно, что в компартменте СКК костного мозга клетки, формирующие колонии *in vitro* (КОЕк), более продвинуты в дифференцировке, чем формирующие колонии *in vivo* (КОЕс). В свою очередь, каждая из этих популяций может быть разделена на субпопуляции в зависимости от степени «потентности». Оказалось, что более дифференцированные среди КОЕк клетки (например, КОЕ-ГМ) менее криостабильны (менее устойчивы к

факторам криоконсервирования), чем менее дифференцированные, дающие смешанные колонии в системе *in vitro* (КОЕ-mix). Более дифференцированные среди КОЕс, а именно формирующие колонии в кроветворном плацдарме на 7–8-е сутки после трансплантации, также оказались более криолабильными, чем менее дифференцированные, формирующие колонии на 13–14-е сутки. Вместе с тем, СКК костного мозга разного уровня дифференцировки в равной степени чувствительны к отрицательному воздействию физико-химических факторов криоконсервирования вне зависимости от фазы клеточного цикла [18].

Не менее важны результаты, которые демонстрируют зависимость криочувствительности каждой из популяций стволовых клеток-предшественников разной степени дифференцировки от условий, в которых они находятся перед криоконсервированием. Причем в данном случае были получены, на первый взгляд, парадоксальные результаты. Экспонирование клеток перед криоконсервированием в условиях гипотермии, либо «температурной нагрузки», т. е. в течение определенного времени при температуре 37–38 °С, в отличие от действия криоконсервирования «в чистом виде», в большей степени снизило криоустойчивость популяции менее дифференцированных СКК (КОЕс), чем продвинутых в дифференцировке КОЕ-ГМ. Следовательно, варьирование условий «предобработки» также будет фактором, в разной степени изменяющим криоустойчивость СКК, находящихся на разных участках дифференцировочного континуума этих клеток.

Реализация функционального потенциала *in vivo* и *in vitro* стволовых клеток из разных источников может определяться и теми условиями, в которых они находятся после крио-



консервирования. Недаром до настоящего времени дискутируется вопрос о необходимости, например, культивирования эмбрионов человека после криоконсервирования. Причем есть и сторонники выполнения данной процедуры, позволяющей, с их точки зрения, проводить дополнительную селекцию жизнеспособных эмбрионов [20], и противники, считающие, что культивирование предполагает субоптимальные условия, отрицательно сказывающиеся на имплантационном потенциале эмбрионов [21].

Определенные закономерности трансформации функционального статуса высокопотентных клеток после криоконсервирования можно проследить при оценке характера поведения различных типов стволовых элементов костного мозга. Так, при культивировании криоконсервированных в составе костного мозга КОЕф, входящих в состав прогениторных клеток его стромального микроокружения, было установлено [22], что использование одной и той же программы замораживания-отогрева для двух разных криопротекторов (в одинаковой концентрации) вызывало разной степени ингибицию функциональной активности КОЕф. Весьма важен при этом, во-первых, факт строгой корреляции между сохранностью клеток-предшественников стромы, включая КОЕф, МСК, и проявлением функции СКК, что подчеркивает значимость кооперативных взаимодействий между ними при реализации своего функционального потенциала. Во-вторых, это может еще раз подтвердить полипотентность МСК и показать их возможность выступать, как минимум, в двух ипостасях: формировать предшественников СКК и строму, поддерживающую гемопоэз.

Возможность использования в клинической практике уникального потенциала МСК

определяет необходимость проведения исследований по их культивированию и наращиванию в системе *in vitro*. Выполненные в последнее время в нашем институте работы позволили доказать плюрипотентность клеток стромы костного мозга (КСКМ) и их способности дифференцироваться под действием специфических индукторов в остеобласты и хондроциты, а также в нервные клетки, применение которых в клинике дало положительный результат. Был также установлен и ряд интересных «криобиологических» эффектов, согласующихся с предыдущими положениями. В частности, разработан оптимальный метод размножения КСКМ человека в культуре *in vitro*, позволяющий получать до 8 млн КСКМ от одного человека за 2 нед и хранить их в замороженном состоянии до момента необходимости применения. Используя различные режимы криоконсервирования КСКМ (разные криопротекторы, их концентрации, скорости замораживания-отогрева и т. д.), удалось показать, что жизнеспособность клеток была примерно одинаковой (70–75 %) вне зависимости от режима. Вместе с тем, деконсервированные по различным режимам КСКМ имели определенные особенности роста в культуре и дифференцировки в нервные клетки под действием ретиноевой кислоты, т. е. КСКМ, представляющие собой гетерогенную популяцию фибробластоподобных клеток, включающих и небольшой процент стволовых элементов (МСК, КОЕф), по-разному отвечают на действие физико-химических факторов, реализующих свою активность в зависимости от режима криоконсервирования. Это, в свою очередь, может по-разному модифицировать структуру афферентного звена систем сигнализации клеток.

Ранее сотрудниками нашего института было показано, что значительная часть СКК костного мозга (КОЕс) после криоконсервирования теряет важные поверхностные мембранные структуры, определяющие их функциональный статус. Например, после криоконсервирования не более 6 % КОЕс сохраняло способность экспрессировать Thy-1,2 антиген. Этот мембранный маркер ранних кроветворных предшественников участвует в реализации процессов их расселения в кроветворном микроокружении и акцепции регуляторных сигналов нейроэндокринной системы [23]. Причины такого перехода клеток в новое качественное состояние могут быть различные: shedding мембранных структур, конформационные перестройки рецепторных гликопротеиновых комплексов и белок-липидных компонентов мембран под воздействием физико-химических факторов криоконсервирования и т. д. Важно то, что они моделируют ситуацию, которая может быть причиной изменения отклика стволовых элементов в целом как на различные регуляторные сигналы (в системе *in vitro* и *in vivo*), так и кооперативного их взаимодействия со структурами микроокружения в любой его форме. К тому же весьма интересен установленный нами факт, свидетельствующий о том, что стволовые кроветворные элементы после криоконсервирования, сохраняя одни качественные характеристики (например, способность расселяться в микроокружении реципиента), теряют другие (возможность вступать в состояние пролиферации). Это свидетельствует о том, что факторы криоконсервирования в различной степени модифицируют состояние клеточных структур различной специфичности, проявляя ингибирующее влияние на течение мета-

болических процессов. Действительно, скорость «наработки», например, Thy-1,2 антигена в значительной части криоконсервированных СКК существенно снижена по сравнению с нативными клетками [24], подчеркивая тот факт, что после выхода из состояния глубокого холодового анабиоза в кроветворных предшественниках развиваются нелетальные повреждения, вызывающие временную ингибицию их функционального статуса.

Анализируя приведенные данные, можно сделать, как минимум, два важных вывода. Во-первых, такого рода изменения происходят не со всеми стволовыми кроветворными предшественниками, что говорит о существовании в иерархической лестнице стволовых клеток элементов с различным уровнем дифференцировки и функционального статуса, которые как раз и могут определять их криочувствительность. Во-вторых, указанные особенности изменений СКК отмечаются при использовании каких-то конкретных режимов криоконсервирования. А. Rubinshtein и F. Trobaug более 30 лет назад показали, что после замораживания-отогрева суспензия миелокариоцитов как бы «обогащается» стволовыми кроветворными клетками, что обусловлено гибелью в первую очередь более зрелых, дифференцированных клеток костного мозга [25]. Опыт нашей работы по криоконсервированию широкого спектра биообъектов и результаты выполненных в институте исследований не только подтвердили, но и существенно дополнили представление о возможности использования криоконсервирования не только как метода долгосрочного хранения биоматериала, но и о его способности выступать в роли «селективного» фактора, который может управлять его внутренним состоянием (intrinsic

state). Это подтверждено как в отношении самих СКК, так и определяющих их функциональный статус аксессуарно-регуляторных клеток кроветворного микроокружения, гемопоэтических клеток эмбриональной печени, эмбриональных нервных клеток (ЭНК) [16; 22; 26; 27]. Так, например, различные условия криоконсервирования ЭНК обуславливали различный характер роста клеток-предшественников *in vitro* и способность корректировать состояние нейроиммунно-эндокринного комплекса реципиентов с экспериментальной патологией ЦНС аутоиммунной природы. Итак, используя определенные режимы криоконсервирования, можно обеспечивать не только «оптимальную» сохранность стволовых элементов из разных источников и с различным исходным функциональным статусом, но и направлено регулировать его. Важность этого момента заключается еще и в том, что тот или иной уровень потенции криоконсервированных клеток стволового компартмента (тоти-, поли-, мульти- и т. д.) и «пластичность» их поведения *in vitro* либо в системе *in vivo* в ответ на соответствующие регуляторные сигналы может проявляться либо в полной мере, либо с определенными «дефектами». Не исключено, что в связи с этим перед криобиологами возникнет весьма интригующий вопрос, а именно: могут ли они сохранить стволовые клетки после криоконсервирования в состоянии “*virgin state*”, нужно ли это и в каком случае?

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Odorico J. S., Kaufman D. S., Thomson J. A.* Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines // *Stem Cells*. — 2001. — Vol. 19. — P. 193-204.
2. *Nichols J. et al.* Formation of pluripotent stem cells in the mammalian embryo depends on the POV transcription factor Oct 4 // *Cell*. — 1998. — Vol. 95. — P. 379-391.

3. *Niwa H., Miyazaki J., Smith A. G.* Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells // *Nature Genet.* — 2000. — Vol. 24. — P. 372-376.

4. *O'Shea K. S.* Embryonic stem cell models of development // *Anat. Rec.* — 1999. — Vol. 257. — P. 32-41.

5. *Мезенхимальные стволовые клетки / Г. Т. Сухих, В. В. Малайцев, Н. М. Богданова, И. В. Дубровина.* — БЭБиМ, 2002. — Т. 133, № 2. — С. 124-130.

6. *Костный мозг как источник получения мезенхимальных клеток для восстановительной терапии поврежденных органов / В. И. Шумаков, Н. А. Онищенко, М. Е. Крашенинников и др.* // *Вест. трансплантол. и искусств. органов.* — 2002. — № 4. — P. 46-53.

7. *Directed differentiation of human embryonic stem cells into hematopoietic colony forming cells. / D. S. Kaufman, R. L. Lewis, R. Aurbach et al.* // *Blood*. — 1999. — Vol. 94 (suppl I, part I of 2). — P. 34a.

8. *Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissue / A. J. Friedenstein, K. V. Petrakova, A. I. Kurolesova, G. P. Frolova* // *Transplantation*. — 1968. — Vol. 6. — P. 230-247.

9. *Schenker J.* Осложнение при лечении бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения // *Пробл. репродукции.* — 1995. — Т. I. — С. 74-79.

10. *Gardner D. K., Lane M.* Towards a single embryo transfer // *Reproductive Biomedicine Online*. — 2003. — Vol. 6, N 4. — P. 470-482.

11. *Беременность и роды после трансплантации деконсервированных эмбрионов человека / В. И. Грищенко, М. П. Петрушко, А. Г. Геродес и др.* // *Пробл. криобиологии.* — 2003. — № 3. — С. 99-102.

12. *Пат. № 182 1118.* РФ. МПК А 01 N 1/02. Способ консервирования эмбрионов млекопитающих / В. И. Грищенко, Н. А. Лучко, В. И. Загнойко, С. Г. Колаева. — Опубл. 1993.

13. *Пат. № 16856.* Украина. МПК А 01N 1/02. Спосіб консервування ембріонів ссавців / В. І. Грищенко, Н. А. Лучко, Ю. В. Калугін, С. В. Кошій, Л. А. Хашна. — Опубл. 1997.

14. *Whittingham D.* Survival of mouse embryos after freezing and thawing // *Nature*. — 1971. — Vol. 233. — P. 125-126.

15. *Viability of partially damaged human embryos after cryopreservation / E. Van den Abbeel, M. Camus et al.* // *Hum. Reprod.* — 1997. — Vol. 12, N 9. — P. 1006-1010.

16. *Гемопоэтические клетки эмбриональной печени: (эмбриогенез, трансплантация и криоконсервирование) / В. И. Грищенко, Г. С. Лобынцева, И. А. Вотякова, С. И. Шерешков; АН УССР, Ин-т проблем крио-*

биологии и криомедицины. — К.: Наук. думка, 1988. — 189 с.

17. Белоус А. М., Грищенко В. И., Паращук Ю. С. Криоконсервация репродуктивных клеток. — К.: Наук. думка, 1986. — 206 с.

18. Гольцев А. Н. Влияние факторов криоконсервирования на иммунобиологические свойства кроветворных клеток костного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Харьков, 1988. — 21 с.

19. Мембранные структуры, определяющие фенотипические характеристики и функциональный статус кроветворных клеток, возможная модификация под действием факторов криоконсервирования. Часть I / А. Н. Гольцев, Е. Д. Луценко, Л. В. Останкова и др. // Пробл. криобиологии. — 1995. — № 3. — С. 11-23.

20. Zeibe S., Bech B., Petersen K. Resumption of mitosis during post-thaw

culture: a key parameter in selecting the right embryos for transfer // Hum. Reprod. — 1998. — Vol. 13. — P. 178-181.

21. Parameters guiding selection of best embryos for transfer after cryopreservation: a reappraisal / F. Guerif, R. Bidault, V. Cadoret et al. // Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 17, N 5. — P. 1321-1326.

22. Функциональная активность криоконсервированных кроветворных клеток (КОЕс) в зависимости от компонентного состава миелотрансплантата / А. Н. Гольцев, Л. В. Останкова, Е. Д. Луценко, Т. Г. Дубрава // Пробл. криобиологии. — 1993. — № 4. — С. 34-39.

23. Абрамов В. В. Взаимодействие иммунной и нервной систем. — Новосибирск: Наука; Сиб. отд-ние. — 1988. — 166 с.

24. Гольцев А. Н., Луценко Е. Д. Использование пеннинг-метода для получения обогащенных стволовыми

клетками популяций из криоконсервированного костного мозга // Пробл. криобиологии. — 1995. — № 4. — С. 52-54.

25. Rubmshtein A., Trobaugh F. Ultrastructure of presumptive hematopoietic stem cells // Blood. — 1973. — Vol. 43, N 1. — P. 61-80.

26. Грищенко В. И., Гольцев А. Н., Бабенко Н. Н. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит как возможная модель изучения механизма действия продуктов эмбриофетоплацентарного комплекса при лечении аутоиммунных заболеваний // Пробл. криобиологии. — 2002. — № 2. — С. 34-43.

27. Гольцев А. Н., Гурина Т. М., Бабенко Н. Н. Влияние различных режимов криоконсервирования на некоторые характеристики эмбриональных нервных клеток // Там же. — 2003. — № 1. — С. 46-50.

УДК 616-089.843:57.043

В. И. Грищенко, А. Н. Гольцев, Е. А. Щегельская, Ю. Е. Микulinский, Н. Г. Грищенко

#### КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

В работе на основании результатов собственных исследований и данных литературы проведен анализ структурных и функциональных характеристик клеток, входящих в компартмент стволовых элементов. Приводятся полученные авторами данные о способности клеток стромы костного мозга (КСКМ) дифференцироваться *in vitro* в нервные клетки, которые с успехом применены в клинической практике. На примере эмбриональных и стволовых клеток из других источников (КСКМ, гемопоэтические предшественники) показаны особенности их ответа на факторы криоконсервирования в зависимости от уровня дифференцировки. Сделан вывод, что варьирование условий криоконсервирования определяет характер роста стволовых клеток *in vivo* и *in vitro*.

**Ключевые слова:** криочувствительность, стволовые клетки, функциональный статус, криоконсервирование.

UDC 616-089.843:57.043

V. I. Grischenko, A. N. Goltsev, Ye. A. Schegelskaya, Yu. Ye. Mikulinsky, N. G. Grischenko

#### STEM CELL CRYOPRESERVATION

Basing on the results of own investigations and literature data we have carried out the analysis of structural and functional characteristics of cells, being a part of compartment of stem elements. There are presented the data obtained by authors about the capability of bone marrow stromal cells (BMSC) to differentiate *in vitro* into neuronal cells, which are successfully used in clinical practice. Taking as an example the embryonic and stem cells derived from other sources (BMSC, haemopoietic precursors) peculiarities of their response to the cryopreservation factors depending on the differentiation level are shown. Varying of the cryopreservation conditions is shown to determine the character of stem cell growth *in vivo* and *in vitro*.

**Key words:** cryosensitivity, stem cells, functional status, cryopreservation.

УДК 615.322:(543.645.6+547.454)+612.015.3+616-092.4

О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, проф., О. А. Багірова

## ВПЛИВ ДЕЯКИХ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ НА ТРАНСПОРТ ВУГЛЕВОДНИХ І ПЕПТИДНИХ СУБСТРАТІВ *IN VITRO*

Одеський державний медичний університет

### Вступ

За останні десятиріччя стрімко зріс інтерес до фітотерапевтичних засобів лікування. Це пояснюється насамперед м'я-

кою і комплексною дією рослинних препаратів, бо їх вплив на організм людини є значно суттєвішим, ніж проста сума ефектів вміщуваних у них хімічних речовин. Рослинна

їжа, завдяки високому вмісту в ній біологічно активних речовин, також є своєрідним засобом фармакокорекції метаболічних процесів. Втім, дослідники не завжди акцентують

увагу на тому, що ця корекція починається ще на преабсорбтивному (гідролітичному) або абсорбтивному (транспортному) етапі травлення нутрієнтів. Раніше ми намагалися дослідити вплив екстрактів деяких пряно-харчових і лікарських рослин на транспорт вуглеводів *in vitro* в тонкій кишці щурів [1; 2]. Проте в умовах цілісного організму реальні процеси травлення є полісубстратними [3–5]. Окрім цього, ми зіткнулися з тим, що досі в умовах моделювання на кишкових препаратах внесені до інкубаційного середовища рослини екстракти справляли лише гальмівний (обмежувачий) ефект у разі дослідження одного виду субстрату і в жодному випадку не було зафіксовано стимулювального ефекту [6–8].

**Метою** роботи стало дослідження впливу деяких рослинних екстрактів на гідроліз і транспорт субстратів вуглеводного й білкового походження різного ступеня полімерності та їх сумішей.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на самцях щурів лінії Вістар масою (160,0±5,0) г, позбавлених їжі протягом 18–24 год. Акумуляуючий препарат слизової оболонки тонкої кишки (АПС) готували за методом А. М.

Уголева та співавторів [9]. Як субстрати використовували 10 ммоль/л розчини глюкози, гліцину, а також 5 ммоль/л розчини мальтози або гліцилгліцину (що еквівалентні 10 ммоль/л розчинам відповідних мономерних субстратів), приготовлені на розчині Рінгера, рН=7,4. Інкубували АПС протягом 1 год в оксигенованому середовищі при t=37 °С.

У контрольних групах АПС як інкубаційне середовище використовували розчин 10 ммоль/л мономерного субстрату або 5 ммоль/л димерного субстрату, а в двох інших експериментальних групах до нього додавали висушені водно-спиртові екстракти плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum* (L.) Gaertner) та квіток календули (*Calendula officinalis* L.) відповідно, приготовлені за методом [10]. Зазначений метод екстракції дозволяє екстрагувати як водо-, так і жиророзчинні біологічно активні речовини (БАР), а подальше висушування екстракту звільнює його від спирту, який змінює плинність мембран.

Концентрацію вільної та М-глюкози (що утворилася при гідролізі мальтози) оцінювали за допомогою антронового методу [11] колориметрично на КФК-2МП при λ=625 нм, а вільного та «пептидного» гліцину (що утворився при гідролізі гліцилгліцину) — за

допомогою [12] колориметрично на КФК-2МП при λ=540 нм.

Статистичну обробку даних проводили за програмою “Primer Biostatistics”.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Присутність в інкубаційному середовищі як екстрактів плодів розторопші, так і квіток календули пригнічує акумуляцію глюкози з її 10 ммоль/л розчину на 40 і 50 % відповідно (P<0,02 та P<0,002) порівняно з контрольною величиною, втім, залишає її на рівні активного транспорту, проте не впливає на активний транспорт гліцину з еквімолярного розчину (табл. 1). При інкубації АПС у середовищі, яке містило обидва субстрати (10 ммоль/л глюкози і 10 ммоль/л гліцину) виявлено гальмування транспорту глюкози тільки екстрактом календули (P<0,02), тимчасом як присутність екстракту розторопші його практично не змінювала (див. табл. 1). Акумуляція гліцину в контрольній групі АПС була більш ніж удвічі нижчою, ніж із розчину тієї ж концентрації в контрольній групі у відсутності глюкози — (12,63±2,14) ммоль/(л·мг) проти (28,56±2,29) ммоль/(л·мг) — у цьому разі вона перебувала на рівні пасивної компоненти транспорту (див. табл. 1). Аналогічна ситуація склалася у відповідних групах

Таблиця 1

**Вплив екстрактів плодів розторопші та квіток календули на акумуляцію вільних глюкози і гліцину з їх 10 ммоль/л розчинів препаратами слизової оболонки тонкої кишки щурів, M±m, ммоль/(л·мг маси препарату)**

Початкова концентрація субстрату	Акумуляція субстрату в препаратах			P
	Контрольна група (1)	У присутності екстракту розторопші (2)	У присутності екстракту календули (3)	
10 ммоль/л глюкози, n=5	38,92±2,88*	22,78±3,25	19,38±0,61	P <sub>1-2</sub> <0,02 P <sub>1-3</sub> <0,002
10 ммоль/л гліцину, n=12	28,56±2,29**	31,98±1,95	25,80±1,71	
10 ммоль/л глюкози у присутності 10 ммоль/л гліцину, n=5	26,92±3,35	22,97±2,35	16,61±1,27	P <sub>1-3</sub> =0,021 P <sub>2-3</sub> =0,045
10 ммоль/л гліцину у присутності 10 ммоль/л глюкози, n=5	12,63±2,14	15,24±2,86	22,69±2,09	P <sub>1-3</sub> =0,01

Примітка. Дані опубліковано раніше: \* — [2]; \*\* — [8].

із використанням екстракту розторопші: так, у присутності еквімолярної глюкози транспорт гліцину був вдвічі нижчий, ніж за її відсутності, і також знаходився на рівні пасивної компоненти на відміну від транспорту вільного гліцину у відсутності еквімолярної глюкози ( $15,24 \pm 2,86$  проти  $31,98 \pm 1,95$ ); див. табл. 1.

Можна припустити, що це зумовлено присутністю в середовищі еквімолярної глюкози і переважним транспортом вуглеводного субстрату як пріоритетного джерела енергії.

При порівнянні груп із використанням екстракту календули не відзначено розбіжностей між рівнями акумуляції гліцину з його 10 ммоль/л розчину залежно від присутності еквімолярної глюкози ( $22,69 \pm 2,09$  проти  $25,80 \pm 1,71$ ); див. табл. 1. Але у присутності еквімолярної глюкози в групі з використанням екстракту календули спостерігалася стимуляція транспорту гліцину з його 10 ммоль/л розчину порівняно з контрольною групою приблизно на 45 % ( $P=0,01$ ) водночас із гальмуванням транспорту присутньої еквімолярної глюкози на 38 % ( $P=0,02$ ); див. табл. 1.

Слід зазначити суттєво більш низькі показники транспорту 10 ммоль/л гліцину в контрольній групі в присут-

ності еквімолярної глюкози порівняно з такими для вільного гліцину тієї ж концентрації в її відсутності ( $12,63 \pm 2,14$  проти  $28,56 \pm 2,29$ ); див. табл. 1. У цьому разі він знаходився на рівні пасивної компоненти транспорту. В групі з використанням екстракту розторопші транспорт гліцину в присутності еквімолярної глюкози також перебував на рівні пасивної компоненти на відміну від транспорту вільного гліцину у відсутності еквімолярної глюкози ( $15,24 \pm 2,86$  проти  $31,98 \pm 1,95$ ); див. табл. 1. Якщо зазначити, що сумарна концентрація акумуляованих субстратів у контрольній групі становила  $26,92 + 12,63 = 39,55$  ммоль/л, а в групі з використанням екстракту календули —  $16,61 + 22,69 = 39,30$  ммоль/л, то при збереженні загальної кількості акумуляованих субстратів звертає на себе увагу зміна пріоритету в акумуляції кожного з них: внаслідок дії екстракту календули більш ефективно акумуляується амінокислотний субстрат, ніж вуглеводний. Так, у контрольній групі рівень акумуляції гліцину становив 32 % від загального рівня акумуляції двох субстратів (рівень акумуляції глюкози відповідно дорівнював 68 %); а за наявності в середовищі екстракту календули рівень акумуляції гліцину вже

становив приблизно 58 % (а рівень акумуляції глюкози — 42 %) від загального рівня акумуляції двох субстратів, тобто присутність екстракту календули в інкубаційному середовищі змінює пріоритет субстрату, що акумуляується, на користь амінокислоти.

При гідролізі 5 ммоль/л мальтози (що еквівалентно 10 ммоль/л глюкози) рівень акумуляції утвореної М-глюкози в усіх групах практично не відрізнявся від рівня акумуляції вільної еквімолярної глюкози:  $33,40 \pm 4,52$  проти  $38,92 \pm 2,88$ ;  $28,09 \pm 4,06$  проти  $22,78 \pm 3,25$  і  $20,04 \pm 2,16$  проти  $19,38 \pm 0,61$  (табл. 1 і 2).

Таким чином, у даному випадку не визначено розбіжностей у роботі транспортних систем для вільної глюкози і транспортної системи в складі ферментативно-транспортного конвеєру як у контролі, так і в обох групах дослідження з використанням рослинних екстрактів. Слід зазначити, що гальмівний ефект екстракту розторопші для М-глюкози — показник невірогідний, тимчасом як гальмівний вплив екстракту календули — наразі вірогідний ( $P=0,028$ ); див. табл. 2.

Присутність обох рослинних екстрактів не змінювала рівня акумуляції субстрату з 5 ммоль/л гліцил-гліцину (що еквівалентно 10 ммоль/л віль-

Таблиця 2

**Вплив екстрактів плодів розторопші та квіток календули на акумуляцію глюкози й гліцину, які утворилися при гідролізі 5 ммоль/л розчинів мальтози й гліцил-гліцину, препаратами слизової оболонки тонкої кишки щурів,  $M \pm m$ , ммоль/(л·мг маси препарату)**

Початкова концентрація	Акумуляція субстрату в препаратах			P
	Контрольна група (1)	У присутності екстракту розторопші (2)	У присутності екстракту календули (3)	
5 ммоль/л мальтози (еквівалентно 10 ммоль/л глюкози), n=5	$33,40 \pm 4,52$	$28,09 \pm 4,06$	$20,04 \pm 2,16$	$P_{1-3}=0,028$
5 ммоль/л гліцил-гліцину (еквівалентно 10 ммоль/л гліцину), n=5	$3,71 \pm 0,80$	$4,07 \pm 0,82$	$4,26 \pm 0,86$	
5 ммоль/л мальтози у присутності 5 ммоль/л гліцил-гліцину, n=15	$23,61 \pm 2,29$	$15,26 \pm 1,19$	$11,83 \pm 1,01$	$P_{1-2} < 0,003$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,036$
5 ммоль/л гліцил-гліцину у присутності 5 ммоль/л мальтози, n=15	$13,68 \pm 2,36$	$12,31 \pm 2,10$	$9,36 \pm 1,61$	

ного гліцину; див. табл. 2.) — в усіх групах він був набагато нижчим, ніж з еквівалентного розчину вільного гліцину (див. табл. 1 і 2), що може бути обумовлено особливостями функціонування транспортних систем для вільного гліцину і транспортної системи у складі ферментативно-транспортного конвеєру, який реалізує процеси гідролізу гліцил-гліцину та транспорту утвореного «пептидного» гліцину. При цьому для контрольних груп і груп із використанням екстракту розторопші це співвідношення було майже 8-кратним, а для груп із використанням екстракту календули — 6-кратним.

При інкубації АПС у середовищі, яке містило обидва димерних субстрати, транспорт гліцину з його димеру не перевищував рівня пасивної компоненти як у контрольній групі, так і в групах із використанням рослинних екстрактів, тимчасом як транспорт М-глюкози вірогідно знижувався під дією як екстракту розторопші ( $P < 0,003$ ), так і екстракту календули ( $P < 0,001$ ) до рівня пасивного транспорту.

Таким чином, якщо при інкубації АПС у середовищі, що містило обидва вільних субстрати (гліцин + глюкоза), їх акумуляція в контрольній групі була нижчою, ніж кожного з них окремо, то при інкубації АПС у середовищі, яке містило обидва димери (гліцил-гліцин + мальтоза), акумуляція гліцил-гліцину була вищою, ніж у відсутності мальтози, а акумуляція мальтози — нижчою, ніж у відсутності гліцил-гліцину (див. табл. 2). Очевидно, ферментативно-транспортний конвеєр для гліцил-гліцину чутливий до стимулювального впливу мальтози на відміну від транспортної системи для вільного гліцину, а ферментативно-транспортний конвеєр для мальтози гальмується в присутності гліцил-гліцину, так само як і

транспортна система для вільної глюкози. Окрім цього, необхідно зауважити, що присутність в інкубаційному середовищі як екстракту плодів розторопші, так і екстракту квіток календули вірогідно гальмує транспорт тільки М-глюкози (на 35 і 50 % відповідно,  $P < 0,003$  і  $P < 0,001$ ), а саме — його Na-залежну компоненту [4; 13], але не «пептидного» гліцину, змінюючи співвідношення акумуляованих субстратів. Сумарна концентрація цих субстратів із відповідних димерів у контрольній групі становила 37,3 ммоль/л (23,61 + 13,68) (див. табл. 2), що близько до рівня акумуляції відповідних мономерних субстратів еквівалентної концентрації (26,92 + 12,63 = 39,5) (див. табл. 1). Проте якщо при акумуляції вільних субстратів присутність екстракту календули не змінювала сумарного рівня акумуляованих субстратів (див. табл. 1.), то при акумуляції продуктів гідролізу димерів їх сумарний рівень знижувався більш ніж на 30 % (11,83 + 9,36 = 21,2); див. табл. 2. При цьому внесок «пептидного» гліцину в сумарну акумуляцію зростає із 37 % у контрольній групі до 44 % — у групі з використанням екстракту календули при одночасному зменшенні внеску М-глюкози з 63 % у контрольній групі до 56 % — у присутності екстракту календули (див. табл. 2).

Таким чином, ферментативно-транспортний конвеєр, який відповідає за гідроліз дипептиду і спряжений із ним транспорт утвореної амінокислоти, є менш чутливим до пригнічувального впливу екстракту календули, ніж той, що забезпечує гідроліз вуглеводного димеру і транспорт утвореної М-глюкози. При цьому гальмівний ефект екстракту календули для мальтозного ферментативно-транспортного конвеєра є більш виразним, ніж ефект екстракту розторопші ( $P = 0,036$ ); див. табл. 2.

Наведені дані можуть бути використані при розробці дієт і харчових домішок, нутрицевтиків, які використовуються для корекції маси при атеросклерозі, ожирінні, цукровому діабеті й інших порушеннях обміну речовин.

## Висновки

1. Присутність в інкубаційному середовищі екстрактів розторопші та календули не впливає на систему транспорту вільного 10 ммоль/л гліцину, але вірогідно пригнічує систему транспорту вільної 10 ммоль/л глюкози на 40 і 50 % відповідно.

2. При інкубації АПС у розчині, який містив обидва мономерні субстрати (10 ммоль/л глюкозу і 10 ммоль/л гліцин) екстракт календули вірогідно гальмував транспорт глюкози (на 38 %) водночас із вірогідною стимуляцією транспорту гліцину (на 45 %).

3. Присутність в інкубаційному середовищі екстрактів розторопші та календули не впливала на ферментативно-транспортний конвеєр, який забезпечує гідроліз 5 ммоль/л гліцил-гліцину і транспорт утвореного «пептидного» гліцину. Натомість екстракт календули вірогідно пригнічував роботу ферментативно-транспортного конвеєра, який відповідає за гідроліз мальтози і транспорт М-глюкози (на 40 %).

4. При інкубації АПС у розчині, який містив гліцил-гліцин (5 ммоль/л) і мальтозу (5 ммоль/л), екстракти розторопші та календули не змінювали акумуляції «пептидного» гліцину, натомість вірогідно гальмували транспорт М-глюкози (на 35 і 50 % відповідно).

5. Таким чином за даних модельних умов екстракт календули вірогідно гальмує активний транспорт (а саме його Na-залежну компоненту) як вільної глюкози, так і М-глюкози, а також активний транспорт цих субстратів у присут-

ності вільного і «пептидного» гліцину відповідно.

6. При інкубації АПС у суміші 5 ммоль/л мальтози і 5 ммоль/л гліцил-гліцину виявлено суттєво вищі показники акумуляції «пептидного» гліцину порівняно з такими у відсутності 5 ммоль/л мальтози як у контрольній групі, так і при внесенні в інкубаційне середовище рослинних екстрактів. Стимуляція транспорту вільного гліцину в присутності вільної глюкози, можливо, пояснюється енергізацією транспортної системи амінокислоти за рахунок використання вуглеводного субстрату як джерела енергії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гурман Э. Г., Багірова Е. А., Сторчило О. В. Влияние экстрактов пищевых и лекарственных трав на гидролиз и транспорт сахаров в тонкой кишке крыс при различных экспериментальных условиях // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1992. — Т. 78, № 8. — С. 109-116.
2. Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багірова Е. А. Транспорт глюкозы

препаратами слизистой тонкой кишки крыс в присутствии растительных экстрактов // Тавр. мед.-биол. вестник. — 2004. — Т. 7, № 4. — С. 114-116.

3. Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. — Л.: Наука, 1985. — 544 с.

4. Тимофеева Н. М., Иезуитова Н. Н., Громова Л. В. Современные представления о всасывании моносахаридов, аминокислот и пептидов в тонкой кишке млекопитающих // Успехи физиол. наук. — 2000. — Т. 31, № 4. — С. 24-37.

5. King C. J. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism // Amer. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 71 (Suppl.). — P. 1218S-1225S.

6. Гурман Э. Г., Сторчило О. В., Багірова Е. А. Влияние  $Ca^{2+}$ -антагонистов на транспорт сахаров в тонкой кишке крыс // 4-й Всесоюз. симп. «Проблемы мембранного пищеварения и всасывания»: Тез. докл. — Юрмала, 1990. — С. 43-44.

7. Багірова О. А. Гальмівний вплив природних і синтетичних ароматичних гетероциклічних сполук на транспорт вуглеводів у препаратах тонкої кишки пацюків: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — Одеса, 1994. — 22 с.

8. Влияние растительных экстрактов на транспорт глицина аккумулирующими препаратами слизистой

тонкой кишки крыс / О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, Е. А. Багірова, А. Г. Васильева // Вісник мор. медицини. — 2004. — Т. 25, № 2. — С. 68-72.

9. Уголев А. М., Жигуре Д. Р., Нуркс Е. Е. Аккумулирующий препарат слизистой — новый метод исследования начальных этапов переноса веществ через кишечную стенку // Физиол. журн. СССР. — 1970. — Т. 56, № 11. — С. 1638-1641.

10. Ксенобиотики та вікова патологія кісткової тканини / О. Н. Воскресенський, С. К. Ткаченко, О. А. Багірова та ін. // Проблеми остеології. — 1999. — Т. 2, № 1. — С. 82.

11. Scott T. A., Melvin E. H. The determination of hexoses with antrone // Analyt. Chem. — 1953. — N 25. — P. 1656-1658.

12. Уголев А. М., Тимофеева Н. М. Определение пептидазной активности // Исследование пищеварительного аппарата у человека. — Л.: Наука, 1969. — С. 178-181.

13. Громова Л. В., Груздков Ал. А., Груздков А. А. Кинетические параметры гидролиза мальтозы и всасывания глюкозы в тонкой кишке крыс в хронических опытах // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2002. — Т. 88, № 4. — С. 510-518.

UDK 615.322:(543.645.6+547.454)+612.015.3+616-092.4  
О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, О. А. Багірова  
ВПЛИВ ДЕЯКИХ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ НА  
ТРАНСПОРТ ВУГЛЕВОДНИХ І ПЕПТИДНИХ СУБСТРАТІВ *IN VITRO*

Метою роботи стало дослідження впливу екстрактів плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum* (L.) Gaertner) та квіток календули (*Calendula officinalis* L.) на гідроліз і транспорт субстратів вуглеводного та білкового походження різного ступеня полімерності та їх сумішей.

Виявлено, що внесення в інкубаційне середовище екстрактів розторопші та календули не впливає на транспорт вільного 10 ммоль/л гліцину, але вірогідно пригнічує транспорт вільної 10 ммоль/л глюкози на 40 і 50 % відповідно. При інкубації АПС у суміші цих субстратів (глюкоза + гліцин) екстракт календули вірогідно гальмує транспорт глюкози на 38 % водночас із вірогідною стимуляцією транспорту гліцину на 45 %.

Отже, в даних модельних умовах екстракт календули вірогідно гальмує активний транспорт як вільної глюкози, так і М-глюкози, а також активний транспорт цих субстратів у присутності вільного і «пептидного» гліцину.

**Ключові слова:** рослинні екстракти, транспорт, вуглеводи, пептид.

UDC 615.322:(543.645.6 + 547.454)+612.015.3+616-092.4  
O. V. Storchilo, V. K. Napkhanyuk, O. A. Bagirova  
EFFECT OF SOME PLANT EXTRACTS ON THE CARBOHYDRATE AND PEPTIDE SUBSTRATES TRANSPORT *IN VITRO*

The goal of our work was the investigation of *Silybum marianum* L. Gaertner and *Calendula officinalis* L. extracts' effects on the hydrolysis and transport of the carbohydrate and protein derivatives with the different level of polymerizing and their mixtures.

It was showed that including of those plants extracts into the incubation medium does not change rate of the 10 mmol/l free glycine transport, but inhibits transport of the 10 mmol/l free glucose by 40 and 50 % accordingly. Due to incubation the small intestine fragments in the mixture of 10 mmol/l glucose and 10 mmol/l glycine the calendula extract inhibits the glucose transport by 38 % simultaneously with stimulation of the glycine transport by 45 %.

Thus, in this model condition extract of calendula inhibits active transport of both free glucose and M-glucose, and active transport of these substrates in the presence of the free and "peptide" glycine accordingly.

**Key words:** plant extracts, transport, carbohydrates, peptide.

УДК 618.19-006-04-073.75:076.08

Л. В. Аніщенко

## РОЛЬ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ В ДІАГНОСТИЦІ РЕЦИДИВІВ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

*Одеський державний медичний університет*

### Вступ

На рак молочної залози (РМЗ) хворіють в основному жінки репродуктивного й працездатного віку. При аналізі актуальності даної патології серйозна увага приділяється її соціальному значенню, яке настільки велике, що наукові дослідження з проблем раку молочної залози посідають одне з провідних місць у сучасній онкології та суміжних із нею галузях медицини [1].

З появою нових технічних діагностичних засобів неабияка увага приділяється оцінці інформативності кожного з діагностичних методів, вибору найбільш оптимального способу виявлення захворювання й визначення розповсюдженості пухлинного процесу [2; 3].

Комп'ютерна томографія (КТ) застосовується вже більше 20 років. Завдяки високій якості одержуваного зображення, великій діагностичній надійності та відносній простоті застосування, цей метод діагностики РМЗ є універсальним [4]. Необхідність проведення КТ у хворих на РМЗ нині не обговорюється. Під час діагностики захворювання є унікальна можливість одночасної оцінки структури та

щільності пухлини, характеру її взаємовідношення з навколишніми анатомо-топографічними тканинами та стану інших органів, які найчастіше вражаються метастазами. Даний метод дослідження дозволяє більш точно визначити справжній ступінь розповсюдження пухлинного процесу, а, отже, і вірно спланувати тактику лікування хворого на РМЗ [4; 5].

**Метою** нашого дослідження стало визначення ролі комп'ютерної томографії в діагностиці рецидивів раку молочної залози та виявлення метастазів у регіонарні лімфовузли.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 30 жінок зі злоякісними утвореннями молочної залози віком від 43 до 67 років, які перенесли оперативне втручання у вигляді секторальної резекції або радикальної мастектомії. Попередній діагноз рецидиву раку молочної залози в основному здійснювався за допомогою пальпаторного обстеження, ультразвукової діагностики з подальшою цитологічною верифікацією. Проте ці методи не дозволяють встановити сту-

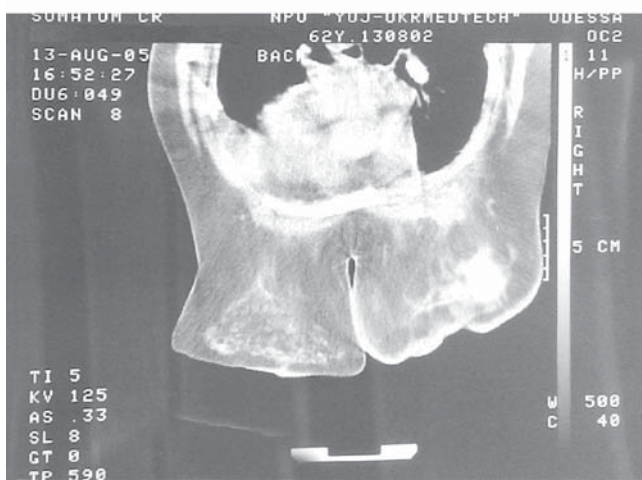
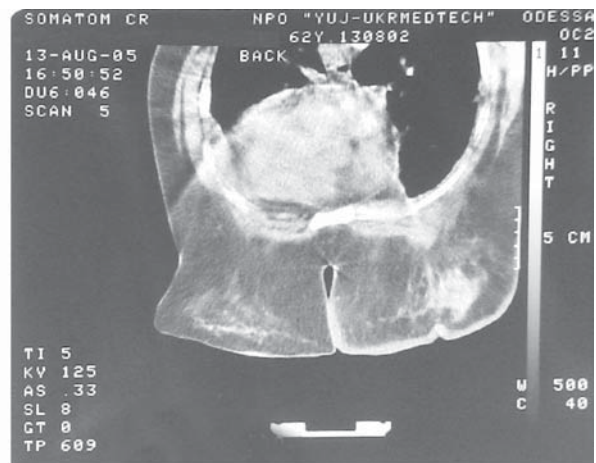
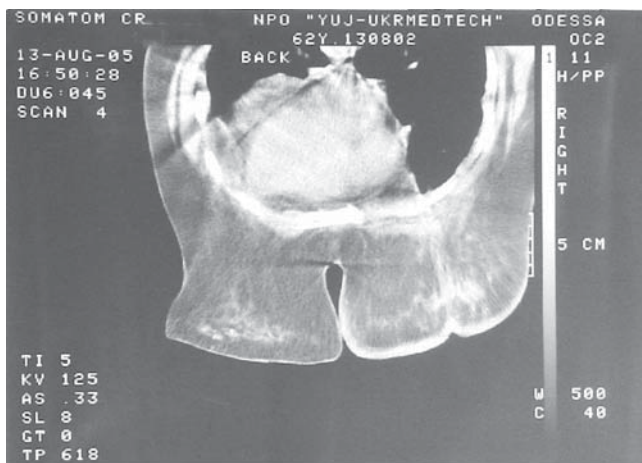
пів розповсюдження пухлини на м'які тканини передньої грудної стінки, що дуже важливо для вибору тактики лікування цієї категорії хворих.

Дослідження молочних залоз проводилися на комп'ютерному томографі "Somatom CR" (Siemens) у горизонтальному положенні на спині.

### Результати дослідження та їх обговорення

Із 30 жінок, хворих на рак молочної залози, у 18 рецидив виник після радикальної секторальної резекції, у 12 — після радикальної мастектомії. Розміри рецидивної пухлини становили 1–10 см. За допомогою КТ було виявлено проростання рецидивної пухлини в передню грудну стінку у 12 (40 %) хворих (рисунок). Ступінь розповсюдження пухлини був різним: у 7 (58,3 %) хворих — в обидва грудні м'язи, у 3 (25 %) — тільки у великий грудний м'яз, а в 2 (16,6 %) — пухлина проростала всю товщу передньої грудної стінки з руйнуванням кісткових елементів й інвазією в передне середостіння. У 18 (60 %) обстежених проростання рецидивної пухлини в передню грудну стінку не виявлено. Також за допомогою КТ у 13 (43,3 %) хворих





*Рисунок.* Комп'ютерна томографія молочної залози хворої К., 62 роки. У правій молочній залозі визначається інфільтрація, на фоні якої в центральній зоні є утворення. Від нього у бік грудної клітки спостерігається інфільтрація з ураженням грудного м'яза. Шкіра стовщена до 1 см. Лімфовузли пахвової зони збільшені

було виявлено метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів: пахвових — у 8 (61,5 %) підключичних — у 2 (15,3 %), надключичних — у 2 (15,3 %), парастернальних — у 1 (7,6 %). Парастернальні лімфовузли мають вигляд додаткових округлих утворень, іноді з нечіткими контурами, розміром від 0,5 до 1,5 см і більше з тенденцією до злиття в конгломерати. Кількість уражених лімфатичних вузлів є важливим прогностичним критерієм.

### Висновки

Комп'ютерна томографія — ефективний і достатньо об'єктивний метод діагностики рецидивів раку молочної залози. Він дозволяє виявити лока-

лізацію і розміри утворення, а також ступінь розповсюдження пухлини на передню грудну стінку, перевищує можливості мамографії в діагностиці пухлин, розташованих у ретромамарному просторі. Порівняно з іншими методами дослідження, КТ є високоінформативним і служить для виявлення метастазів у пахвовій лімфатичній вузли.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Грубник В. В., Степула В. В., Соколов В. Н. Заболевания молочной железы. — Одесса: Астропринт, 1999. — 214 с.
2. Breast cancer — the diagnostic and therapeutic problem / D. Madej, R. Maciejewski, E. Radzikovska et al. // Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska. — 2001. — Vol. 56. — P. 221-224.

3. Харченко В. П., Рожкова Н. И. Высокие технологии при обследовании молочной железы // Высокие технологии в медицине: Матер. 5-го Всероссий. съезда онкологов. — Казань, 2000. — С. 114-116.

4. Heywang-Kbbrunner S. H., Dershaw D. D., Schreer I. Diagnostic Breast Imaging. — Stuttgart; N.Y.: Thieme, 2001. — 138 p.

5. Комплексная диагностика заболеваний молочной железы / Н. В. Нуднов, Т. Г. Сергеевкова, Е. Н. Хорикова и др. // Мед. визуализация. — 2000. — № 4. — С. 46-53.

**РОЛЬ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ В ДІАГНОСТИЦІ РЕЦИДИВІВ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

Визначалася роль комп'ютерної томографії (КТ) у діагностиці рецидивів раку молочної залози та виявлення метастазів у регіонарні лімфовузли. Обстежено 30 жінок зі злоякісними утвореннями молочної залози віком від 43 до 67 років, які перенесли оперативне втручання у вигляді секторальної резекції або радикальної мастектомії. За допомогою КТ було виявлено проростання рецидивної пухлини в передню грудну стінку та метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

Отримані результати свідчать, що КТ є ефективним і достатньо об'єктивним методом діагностики рецидивів раку молочної залози, оскільки дозволяє виявити їх локалізацію і розміри, а також ступінь розповсюдження пухлини на передню грудну стінку.

**Ключові слова:** рак молочної залози, рецидив, комп'ютерна томографія.

**THE ROLE OF COMPUTER TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF BREAST CANCER RELAPSES**

The role of computer tomography (CT) in diagnosis of breast cancer relapses and detection of metastases into regional lymph nodes was determined. 30 women with malignant formations of mammary gland at the age from 43 to 67 years were examined. They were performed an operation as a sector resection or radical mastectomy. The germination of recurrent tumour into a front pectoral wall and metastatic defeat of regional lymphnodes were detected by CT. The obtained results testify that CT is an effective and enough objective method of diagnosis of breast cancer relapses. It allows to reveal their localization and sizes, and a degree of tumour spreading into a front pectoral wall.

**Key words:** breast cancer, relapse, computer tomography.

**УДК 616.314.21-007.53-053.6-073.7:004**

**О. Б. Соломатін,**

**Є. Д. Бабов,** *канд. мед. наук, доц.,*

**Й. М. Репужинський,** *канд. мед. наук, доц.*

## **ОЦІНКА СТАНУ ЖУВАЛЬНОЇ МУСКУЛАТУРИ У ПІДЛІТКІВ ІЗ ДИСТАЛЬНИМ ПРИКУСОМ ЗА ДАНИМИ КОМП'ЮТЕРНОЇ ЕЛЕКТРОМІОГРАФІЇ**

*Одеський державний медичний університет*

Прогнатичний дистальний прикус спричинює низку функціональних порушень у жувальній і мимічній мускулатурі, м'язах язика. При цьому міодинамічна рівновага їх значно погіршується. Однією із причин виникнення та головною причиною рецидивів аномалій прикусу в дітей з порушеннями функції м'язів є зміни міодинамічної рівноваги, що відіграють роль етіологічного фактора і не були усунуті в процесі лікування [1].

Тому в ортодонтичній практиці при вивченні стану зубощелепної системи функціональні методи мають дуже ве-

лике значення. Особливо виразно це проявляється при вивченні жувальної мускулатури, тому що її стан за допомогою виключно клінічних, антропометричних і рентгенологічних методів об'єктивно оцінити неможливо, а вплив на розвиток аномалії прикусу важко переоцінити [2].

Одним із найбільш інформативних методів вивчення функціонального стану жувальної мускулатури є електроміографія (ЕМГ) — реєстрація біоелектричних потенціалів із жувальних м'язів під час спокою і при роботі (жуванні, ковтанні, мові) [3; 4]. За допомогою дано-

го методу вивчають функціональний стан м'язів при різних фізіологічних і патологічних змінах, а також одержують інформацію про стан і збереження іннервації на різних рівнях.

Однак із деяких причин ЕМГ не набула широкого клінічного застосування. Серед них — мала поінформованість практичних лікарів про можливість прикладної ЕМГ, погане апаратно-технічне забезпечення, а також особливості аналізу електроміограм. Більшість обладнання, що використовується для електроміографії, морально застаріле і потребує особливих умов робо-

ти (екранування, заземлення), які не завжди є в стоматологічній клініці. На реєстрацію й аналіз електроміограм (запис на паперову стрічку або фото/кіноплівку та ручну обробку результатів) витрачається неабиякий час, потрібні спеціальні навички. Технічно ці методи трудомісткі. Втім, спеціалізовані програмно-апаратні комплекси, що з'явилися останнім часом і використовуються для багатопараметрального електроміографічного дослідження й автоматично (за заданою програмою) обробляють отримані дані, мають настільки високу вартість, що лише дуже великі клініки і науково-дослідні установи можуть дозволити собі придбання таких засобів. При цьому з численних можливостей, забезпечуваних даним приладом, реально на практиці використовуватимуться всього декілька.

Можливе й компромісне рішення: підсилення біоелектричної активності здійснюється за допомогою стандартного аналогового електроміографа (наприклад «Медикор М-440»). Підсилений сигнал передається на лінійний вхід звукової плати персонального комп'ютера, де відбуваються аналого-цифрове перетворення та подальша цифрова обробка, зберігання й візуалізація сигналу.

### Матеріали та методи дослідження

З метою оцінки функціонального стану зубощелепної системи і розв'язання поставлених завдань проведено клінічне й електроміографічне обстеження 20 підлітків віком 13–16 років із дистальним прикусом (II клас, I підклас за Енглеєм, досліджувана група) і 20 підлітків такого ж віку без

аномалії прикусу (контрольна група).

При клінічному обстеженні приділяли увагу вивченню обличчя, сагітальному та вертикальному співвідношенню щелеп. Диференційну діагностику дистального прикусу проводили за допомогою клінічної функціональної проби за Ешлером — Бітнером. Визначали порушення функцій жування, ковтання, мови, змикання губ, наявність звичного жування на одному боці, шкідливих звичок.

Електроміографія здійснювалася одночасно з двох боків із власне жувального м'яза. Використовувалася функціональна проба на «максимальне вольове стиснення» щелеп, а також біполярне відведення. Біоелектричну активність підсилювали за допомогою чотиріканального електроміографа «Медикор М-440» (Угорщина). Коефіцієнт підсилення становив 1 мкВ/см. Аналоговий вихід електроміографа екранованим кабелем з'єднувався з лінійним входом звукової плати. Аналого-цифрове перетворення підсиленого сигналу здійснювалося за допомогою звукової плати IBM-сумісного персонального комп'ютера, частота дискретизації — 44,1 кГц [5].

Аналіз ЕМГ на обраному фрагменті проводили за чотирма параметрами: перший і другий — вимірювані параметри, третій і четвертий — обчислювані.

1. Частота проходження коливань (за числом перетинань нульової лінії).

2. Середня амплітуда коливань.

3. Потужність ЕМГ (за методикою Т. С. Лагутіна, 1980 [3]) за формулою:

$$P = \frac{A_{\text{сеп}} \cdot N}{T} = A_{\text{сеп}} \cdot f,$$

де  $P$  — потужність ЕМГ, мкВ/с;

$A_{\text{сеп}}$  — середня амплітуда коливань, мкВ;

$N$  — кількість коливань;

$T$  — час, с;

$f$  — частота, Гц.

4. Інтегральна площа під графіком амплітуди ЕМГ, що є залежністю амплітуди від часу. Щоб обчислити його площу, слід узяти визначений інтеграл функції амплітуди від часу в досліджуваному проміжку. Його можна приблизно обчислити за формулою прямокутників:

$$\int_a^b f(x) dx = h[f(x_1) + f(x_2) + \dots + f(x_n)],$$

де  $\int_a^b f(x) dx$  — визначений інтеграл, що дорівнює площі під графіком функції;

$h = x_i - x_{i-1}$  — ширина прямокутника, яка дорівнює різниці двох сусідніх значень аргументу (часу);

$f(x_1), f(x_2) \dots f(x_n)$  — відповідні значення функції.

Отже, площа під графіком ЕМГ дорівнює

$$S = \Delta T(a_1 + a_2 + \dots + a_n),$$

де  $S$  — площа під графіком ЕМГ, мкВ·с;

$\Delta T$  — проміжок часу, що відповідає ширині прямокутника, с. Обрано частоту дискретизації 44 100 Гц, тому тривалість проміжку (тривалість однієї вибірки) дорівнює 1/44 100 с;

$a_1, a_2 \dots a_n$  — амплітуди відповідних вибірок.

Для приведення значень площі до визначеного часового проміжку (1 с) вводиться часовий коефіцієнт

$$k_T = \frac{N_c}{n},$$

де  $N_c$  — кількість вибірок в одній секунді (44 100);

Зведена таблиця ЕМГ-параметрів у підлітків 13–16 років з ортогнатичним і дистальним прикусом

Показник	Ортогнатичний прикус	Дистальний прикус
Частота, Гц	221,03±20,00	245,27±25,70
Амплітуда, мкВ	832,00±90,26	569,23±24,67
Потужність, мВ/с	178,85±19,03	139,72±25,83
Площина, мкВ·с	646,79±109,36	384,658±63,890

Примітка. Довірчий рівень значущих відмінностей  $P \leq 0,05$ .

$n$  — кількість вибірок у досліджуваному проміжку часу.

Отже, величина площі під графіком ЕМГ, приведена до одиниці часу,

$$S \cdot k_T = \frac{1}{44100} \cdot (a_1 + a_2 + \dots + a_n) \times$$

$$\times \frac{44100}{n} = \frac{(a_1 + a_2 + \dots + a_n)}{n}$$

чисельно дорівнює середньому значенню амплітуди відповідної вибірки.

Усього одержано 120 ЕМГ. Проведено статистичний аналіз 320 значень параметрів.

Для порівняння величин двох статистичних рядів визначали рівень значущості відмінностей між ними за таблицями розподілу Стюдента — Фішера. Межею довірчого рівня значущих відмінностей прийнято  $P \leq 0,05$ .

Проведено порівняльну оцінку ЕМГ-параметрів у підлітків з ортогнатичним і дистальним прикусом (таблиця).

Виявлено, що частота коливань ЕМГ у підлітків із дистальним прикусом дорівнює (245,27±25,70) Гц, що вірогідно (на 11,00 %) перевищує частоту коливань ЕМГ у підлітків без аномалії прикусу — (221,03±20,00) Гц. Середня амплітуда коливань у підлітків без аномалії прикусу становить (832,00±90,26) мкВ, що на 46,16 % перевищує показник у підлітків із дистальним прикусом — (569,23±24,67) мкВ.

Такі результати можна пояснити тим, що погіршення функціонального стану жувальних м'язів і парабіотичні процеси у волокнах трійчастого нерва, які іннервують ці м'язи, призводять до порушення синхронізації діяльності рухових одиниць жувального апарату, внаслідок чого потенціали дії окремих рухових одиниць не сумуються, а діють у протифазі. Це призводить до появи численних біопотенціалів із відносно невеликою амплітудою.

Аналіз обчислених параметрів (потужності й інтегральної площини ЕМГ), що враховують як частоту, так і амплітуду ЕМГ, показують, що обидва показники вірогідно вищі у підлітків без аномалії прикусу: потужність ЕМГ у підлітків з ортогнатичним прикусом дорівнює (178,85±19,03) мВ/с, що на 28,01 % перевищує даний показник у підлітків із дистальним прикусом — (139,72±25,83) мВ/с; інтегральна площина під графіком ЕМГ у підлітків з ортогнатичним прикусом становить (646,79±109,36) мкВ·с, що на 61,13 % перевищує показник у підлітків без аномалії прикусу — (384,658±63,890) мкВ·с.

### Висновки

1. При корекції функції м'язів щелепно-лицьової ділянки в дітей під час лікування необхідно враховувати ступінь функціональних порушень у

м'язах й оцінювати зміну їхнього функціонального стану. Застосування комп'ютерної ЕМГ жувальної мускулатури допомагає лікареві швидко оцінити її стан і спланувати лікування. Для оцінки стабільності результатів терапії також використовується ЕМГ. Результати дослідження можна тривало зберігати для подальшої динаміки.

2. Зміна параметрів біоелектричної активності жувальної мускулатури (частоти, амплітуди, потужності, інтегральної площини) за наявності дистального прикусу та динаміка їх відновлення можуть служити діагностичним і прогностичним тестом під час лікування.

3. У зв'язку з високою вартістю спеціалізованих електроміографічних програмно-апаратних комплексів рекомендується використовувати підсилювальні блоки існуючих електроміографів у сполученні з персональним комп'ютером для реєстрації, обробки, подання та збереження даних.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Снагина Н. Г.* Ранняя диагностика зубочелюстных аномалий у детей. — М., 1985. — 42 с.
2. *Снагина Н. Г., Сальковская Е. А., Литец С. М.* Рецидивы аномалий прикуса у детей с нарушениями функции мышц околоушной области // *Стоматология.* — 1976. — № 4. — С. 70-72.
3. *Изменения биоэлектрической активности жевательных и височных мышц при травматических повреждениях суставного отростка нижней челюсти / Т. О. Лагутина, А. А. Никитин, Л. А. Черноус и др. // Стоматология.* — 1980. — № 5. — С. 36-38.
4. *Матрос-Таранец И. Н.* Электромиография в стоматологии. — Донецк, 1997. — 170 с.
5. *Аналого-цифровые преобразователи / Под ред. Г. Д. Бахтиярова.* — М.: Сов. радио, 1980. — 278 с.

УДК 616.314.21-007.53-053.6-073.7:004

О. Б. Соломатін, Є. Д. Бабов, Й. М. Репужинський

#### ОЦІНКА СТАНУ ЖУВАЛЬНОЇ МУСКУЛАТУРИ У ПІДЛІТКІВ ІЗ ДИСТАЛЬНИМ ПРИКУСОМ ЗА ДАНИМИ КОМП'ЮТЕРНОЇ ЕЛЕКТРОМІОГРАФІЇ

Електроміографічний (ЕМГ) метод дозволяє вивчити функціональний стан м'язів при різних фізіологічних і патологічних змінах. Було проведено клінічне й електроміографічне обстеження 20 підлітків віком 13–16 років із дистальним прикусом (II клас, I підклас за Енглеєм, досліджувана група) і 20 підлітків віком 13–16 років без аномалій прикусу (контрольна група).

Загалом отримано 120 ЕМГ. Проведено статистичний аналіз 320 значень параметрів.

Доведено, що частота коливань ЕМГ у підлітків із дистальним прикусом перевищує частоту коливань ЕМГ у підлітків без аномалій прикусу. Поряд з цим середня амплітуда коливань у підлітків без аномалій прикусу перевищує таку в підлітків із дистальним прикусом. Аналіз визначених параметрів (потужності й інтегральної площини ЕМГ) свідчить, що обидва параметри вірогідно вищі у підлітків без аномалій прикусу.

**Ключові слова:** електроміографія, дистальний прикус.

UDC 616.314.21-007.53-053.6-073.7:004

O. B. Solomatin, Ye. D. Babov, Y. M. Repuzhinsky

#### ESTIMATION OF CHEWING MUSCLES CONDITION IN TEENAGERS WITH A DISTAL BITE ACCORDING TO COMPUTER ELECTROMIOGRAPHY

The electromyography (EMG) allows to learn a functional condition of muscles under different physiological and pathological changes. Clinical and electromyographical examination of 20 teenagers at the age of 13–16 years with a distal bite (II class, I subclass according to Angle, investigated group) and 20 teenagers at the age of 13–16 years without anomalies of a bite (control group) was carried out.

120 EMG are obtained in all. The statistical analysis of 320 values of parameters is conducted.

It is shown, that frequency of EMG fluctuations in teenagers with a distal bite exceeds frequency of EMG fluctuations in teenagers without anomalies of a bite. Side by side with this the average amplitude of fluctuations in teenagers without anomalies of a bite exceeds that one in teenagers with a distal bite. The analysis of the counted parameters (EMG capacity and integrated plane) shows that both of parameters are authentically higher in teenagers without anomaly of a bite.

**Key words:** electromyography, a distal bite.

*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 616-089:616.12-008.331.1:612.15

А. В. Беляков, *д-р мед. наук, доц.*,  
В. Т. Селиваненко, *д-р мед. наук, проф.*,  
П. П. Шипулин, *канд. мед. наук*,  
С. Е. Вербецкий,  
А. В. Добруха

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ СТРЕСС КАК ПРИЧИНА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МИОКАРДИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Одесский государственный медицинский университет*

В условиях послеоперационного стресса прямое влияние катехоламинов на миокард заключается в разрушении клеточных мембран кардиомиоцитов [4; 5; 7], утрате окислительных ферментов и энергетическом их дисбалансе, что является причиной снижения насосной функции миокарда, нарушения процесса его расслабления [1; 2; 9] и возникновения синдрома низкого сердечного выброса. У хирургических больных с различной формой компенсаторной гиперфункции миокард реализует механизм Франка — Старлинга неоднозначно. Наличие исходной гипертрофии миокарда определяет границы действия закономерности Франка — Старлинга. При этом особенно трудно формируются компенсаторные реакции у больных артериальной гипертензией (АГ), что бывает одной из причин миокардиальной ишемии [3; 8]. В настоящее время прогностическая ценность динамического контроля за диастолической дисфункцией правого желудочка убедительно доказана [6], однако

зависимость ее стрессового поражения от характера внутриклеточных нарушений продолжает интересовать исследователей.

**Целью** исследования было установить характер функциональных и метаболических нарушений миокарда у больных с сопутствующей АГ после пульмонэктомии.

### Материалы и методы исследования

Исследования проведены после пульмонэктомии у 131 больного раком легкого в возрастном интервале 42–55 лет со степенью риска II–III ASA. Контрольную (I группу) составили 49 больных без сопутствующей патологии. У больных II группы (n=50) регистрировалось повышенное артериальное давление и нормальный сердечный выброс (СВ). У больных III группы (n=32) отмечалась исходная АГ и сниженный сердечный выброс (СИ < 2,6 л/(мин·м<sup>2</sup>)) в ближайшем послеоперационном периоде. Изучались показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики, а также кон-

центрация КФК и АСТ в плазме крови. Полученные результаты обработаны статистически на IBM PC XT.

### Результаты исследований и их обсуждение

До операции у всех пациентов регистрировался нормальный СВ на фоне незначительно сниженного объема циркулирующей крови. Общее периферическое сосудистое сопротивление у больных с АГ превышало нормальные значения, а фракция выброса у всех больных была достоверно ниже нормального значения (табл. 1). Клинические признаки расстройства периферического кровообращения до операции не наблюдались. Вместе с этим уровень КФК у всех пациентов был повышенным, особенно у больных III группы, что имело прогностическое значение.

За 1-е сутки после операции у больных I и II групп величина КФК возросла в 2,7 раза, по сравнению с нормальной величиной.

Эта тенденция сохранялась в течение 3 сут и указывала

Таблица 1

## Изменение внутриклеточных ферментов у больных после пульмонэктомии, М±m

Показатель	Группа	До операции	Сутки после операции		Норма
			1-е	5-е	
КФК, Е/л	I-II	241±56	641±49	402±32	25-200
	III	304±22	983±55	788±41	
АСТ, ммоль/(ч·л)	I-II	0,35±0,06	0,41±0,04	0,40±0,05	0,10-0,45
	III	0,34±0,04	0,52±0,04	0,42±0,04	

Таблица 2

## Динамика стрессовых гормонов в плазме крови у больных I и II групп после пульмонэктомии, М±m

Показатель	До операции	Сутки после операции				Норма
		1-е	2-е	3-и	5-е	
А, нмоль/л	6,12±0,23	9,22±0,35	10,41±0,21	8,73±0,26	6,28±0,25	4,62±0,17
НА, нмоль/л	5,61±0,33	14,27±0,34	13,42±0,25	10,45±0,43	7,81±0,32	4,28±0,22
НА/А, ед.	0,9	1,6	1,3	1,2	1,2	

Таблица 3

## Показатели гемодинамики, характеризующие диастолические процессы в миокарде правого желудочка у больных после пульмонэктомии (I группа), М±m

Показатели	До операции	Сутки после операции				Норма
		1-е	2-е	3-и	5-е	
КДОпж, мл	101,6±14,2	108,1±12,4	106,2±14,7	97,4±11,3	109,5±10,3	103,0±6,3
КДДпж, мм рт. ст.	4,4±0,4	4,8±0,5	6,0±0,3	5,3±0,3	4,0±0,5	4,2±0,2
Фаза изометрического расслабления, с	0,034±0,002	0,030±0,002	0,034±0,003	0,032±0,003	0,034±0,002	0,038±0,002
dp/dt min, мм рт. ст./с	221,6±13,3	229,7±16,1	206,3±10,1	218,7±22,4	216,3±16,5	223,8±14,6
Индекс расслабления, ед.	9,3±0,3	7,1±0,4*	7,9±0,2	9,0±0,3	9,0±0,2	10,0±0,5
Жесткость миокарда, ед.	0,044±0,003	0,044±0,005	0,056±0,002	0,054±0,003	0,042±0,003	0,041±0,005
Фракция выброса, ед.	0,68±0,02	0,73±0,10	0,64±0,06	0,60±0,07	0,62±0,09	0,75±0,03

Примечание. В табл. 3, 4, 6: \* — достоверные отличия показателей от нормальных значений (P<0,05).

на значительные разрушительные клеточные процессы в миокарде.

Динамика концентрации адреналина и норадреналина подтверждала вероятность прямого стрессового воздействия на ткани, в том числе и на миокард (табл. 2).

При анализе структуры наполнения после операции у больных I группы значительного снижения скорости падения правожелудочкового давления не регистрировалось (219,7±22,3 мм рт. ст.). Однако на 2-е сутки этот показатель был ниже дооперационного уровня. На 5-е сутки отмечалась устойчивая тенденция к нормализации этого показателя

(табл. 3). Вместе с тем, за 1-е сутки индекс расслабления снизился на 14 % по сравнению с исходным уровнем, что подтвердило нарушение процесса расслабления миокарда после операции. В дальнейшем отмечалось медленное восстановление этого показателя, и на 5-е сутки он составлял (9,0±0,2) ед., что было ниже нормы. Эти изменения указывали на несоответствие режима работы сердца и скорости его расслабления.

Жесткость миокарда (ЖМ) в 1-е сутки после пульмонэктомии соответствовала исходной величине. Наибольшее увеличение ЖМ наблюдалось на 2-е и 3-и сутки. Нормализация

этого показателя на 5-е сутки после операции указывала на легко обратимые нарушения растяжимости правого желудочка.

Таким образом, показатели, характеризующие структуру наполнения правого желудочка, отразили умеренные нарушения диастолической функции миокарда, не требуя введения специальных средств, и указали на благоприятную динамику процесса адаптации сердечной мышцы к стрессовым воздействиям.

Изменения диастолического процесса после операции у больных II группы заключались в существенном снижении скорости падения внутри-

желудочкового давления за 1-е сутки (табл. 4). Вероятно, адаптация исходно гипертрофированного миокарда сопровождалась более значительным напряжением метаболизма сердечной мышцы, чем у больных I группы. На 2-е сутки dp/dt min также была ниже дооперационного уровня и возвращение этого показателя к исходной величине наблюдалось значительно позднее.

За 1-е сутки индекс расслабления (ИР) был ниже на 33 %, чем до операции, и на 22 % ниже, чем у больных I группы. Минимальное значение ИР отмечалось на 2-е сутки ( $6,9 \pm 0,4$ ), а на 3-и–5-е сутки регистрировалось его восстановление. Тем не менее, на 5-е сутки ИР был ниже исходной величины. Послеоперационная динамика этого индекса свидетельствовала о наличии скрытой сердечной недостаточности, причиной которой была гиподиастолия правого желудочка.

Жесткость миокарда за 1-е сутки резко возросла (на 46 %) и оставалась таковой в течение

3 сут, что существенно ограничило гетерометрический механизм компенсации сердечной деятельности и стало предпосылкой для включения послеоперационного гомеометрического механизма. Это требовало от миокарда дополнительных энергетических затрат. При этом конечное диастолическое давление правого желудочка (КДДпж) также стремится к восстановлению. Такая динамика подтверждает функциональную недостаточность миокарда и указывает на постепенную и трудную адаптацию его к венозным нагрузкам.

Конечный диастолический объем правого желудочка (КДОпж) на 5-е сутки увеличился и уже соответствовал исходной величине, что свидетельствует об улучшении растяжимости правого желудочка.

Полученные результаты указывают на то, что у больных с исходной гипертрофией миокарда (при нормальном сердечном выбросе) в послеоперационный период отмеча-

ется скрытая недостаточность функции правого желудочка, которая при неконтролируемых инфузионных перегрузках объемом обладает высоким риском реализации в клиническую форму декомпенсации. Это сочетается с ростом концентрации ферментов (КФК и АСТ) в крови.

За 1-е сутки после операции у пациентов III группы уровень адреналина и норадреналина возрос соответственно в 2,9 и в 3,2 раза и был наибольшим при соотношении НА/А, равным 1,48 (табл. 5). Это объясняется выраженным стрессовым воздействием на организм в ходе операции.

На 2-е и 3-и сутки после операции отмечается стабилизация концентрации адреналина и норадреналина в крови при резком снижении экскреции адреналина с мочой ( $(138,00 \pm 0,33)$  нмоль/сут), что косвенно указывает на его усиленный метаболизм.

На 5-е сутки послеоперационного периода наблюдается снижение концентрации адреналина и норадреналина

Таблица 4

Показатели гемодинамики, характеризующие диастолические процессы в миокарде правого желудочка у больных после пульмонэктомии (II группа),  $M \pm m$

Показатели	До операции	Сутки после операции			
		1-е	2-е	3-и	5-е
КДОпж, мл	$106,0 \pm 8,4$	$102 \pm 9$	$91 \pm 10$	$95 \pm 9$	$105 \pm 11$
КДДпж, мм рт. ст.	$4,5 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,2$	$7,1 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,2$
Фаза изометрического расслабления, с	$0,034 \pm 0,002$	$0,022 \pm 0,003$	$0,030 \pm 0,003$	$0,030 \pm 0,002$	$0,032 \pm 0,003$
dp/dt min, мм рт. ст./с	$213,4 \pm 11,4$	$200,7 \pm 10,3$	$205,3 \pm 13,2$	$210,7 \pm 13,1$	$214,5 \pm 12,2$
Индекс расслабления, ед.	$8,3 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,3^*$	$6,9 \pm 0,4$	$8,6 \pm 0,3$	$8,0 \pm 0,2$
Жесткость миокарда, ед.	$0,048 \pm 0,003$	$0,070 \pm 0,004$	$0,078 \pm 0,005$	$0,056 \pm 0,005$	$0,049 \pm 0,003$
Фракция выброса	$0,59 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,03$	$0,58 \pm 0,03$	$0,52 \pm 0,02$	$0,60 \pm 0,02$

Таблица 5

Динамика стрессовых гормонов в крови у больных III группы после пульмонэктомии,  $M \pm m$

Гормон	До операции	Сутки после операции			
		1-е	2-е	3-и	5-е
А, нмоль/л	$6,10 \pm 0,22$	$12,08 \pm 0,36$	$11,14 \pm 0,43$	$9,28 \pm 0,37$	$6,29 \pm 0,40$
НА, нмоль/л	$5,73 \pm 0,29$	$18,33 \pm 0,32$	$16,09 \pm 0,35$	$13,30 \pm 0,33$	$7,92 \pm 0,42$
НА/А, ед.	0,9	1,5	1,5	1,3	1,3



Показатели гемодинамики, характеризующие диастолические процессы в миокарде правого желудочка у больных после пульмонэктомии (III группа),  $M \pm m$ 

Показатели	До операции	Сутки после операции			
		1-е	2-е	3-и	5-е
КДОпж, мл	105±8	101±7	96±5	95±9	91±8
КДДпж, мм рт. ст.	4,7±0,4	7,3±0,2	7,1±0,3	6,0±0,2	5,4±0,3
Фаза изометрического расслабления, с	0,032±0,002	0,021±0,003	0,022±0,002	0,022±0,005	0,029±0,003
dp/dt min, мм рт. ст./с	214,8±12,3	201,3±13,4	202,1±11,2	202,6±12,5	209,3±14,1
Индекс расслабления, ед.	7,7±0,3	6,2±0,3	6,8±0,4	7,2±0,3	7,6±0,4
Жесткость миокарда, ед.	0,050±0,002	0,072±0,003	0,074±0,003	0,063±0,002	0,056±0,003
Фракция выброса	0,50±0,03	0,51±0,04	0,50±0,03	0,51±0,03	0,50±0,02

в крови, по сравнению с 1-ми сутками соответственно в 2,0 и в 2,3 раза, причем уровень адреналина — ниже исходного. Соотношение НА/А составляет 1,3 за счет высокого уровня норадреналина. Результаты отчетливо указывают на снижение тонуса симпатoadреналовой системы, однако сосудистый тонус по-прежнему остается высоким.

Таким образом, динамика стрессовых гормонов у больных III группы указывает на преимущественное их кардиотоническое действие в первые трое суток с последующим преимущественным влиянием на сосудистый тонус.

Наиболее выраженные нарушения диастолического процесса после операции наблюдаются у больных с низким сердечным выбросом. До операции у пациентов этой группы отмечались умеренно повышенные КДД (на 12 % выше нормы) и жесткость миокарда (на 18 %), что было следствием имеющейся значительной гипертрофии. Сниженный ИРпж подтверждал ограниченную готовность миокарда к венозным нагрузкам (табл. 6).

Послеоперационная динамика скорости падения правожелудочкового давления отличается устойчивым низким уровнем показателя, составляющим на 5-е сутки (209,3±19,2) мм рт. ст./с, что ниже показателя больных II группы.

Значительное уменьшение величины индекса расслабления зависит от снижения скорости падения правожелудочкового давления. Увеличение фазы изометрического расслабления существенно сократило время диастолического наполнения и ухудшило режим работы правого желудочка.

Индекс расслабления за 1-е сутки после пульмонэктомии был ниже исходного значения на 19 %. В дальнейшем он возрастает, тем не менее на 5-е сутки — ниже дооперационного уровня и ниже, чем у больных II группы.

Жесткость миокарда правого желудочка за 1-е сутки резко возрастает (на 44 %) и остается увеличенной в течение 5 сут после операции. На 5-е сутки ЖМ у этих больных выше, чем у больных II группы, что влияет на клиническое состояние. Высокая величина жесткости миокарда свидетельствует о стойких изменениях растяжимости правого желудочка.

Результаты отчетливо свидетельствуют о скрытой сердечной недостаточности и указывают на предельные возможности сократительной способности миокарда, ограниченные нарушением процесса расслабления. Величина КДДпж выше, чем у больных II группы, хотя динамика его аналогична, что подтверждает резко выраженную степень изо-

метрической формы гиперфункции миокарда. При этом практически одинаковый КДОпж приводит к более значительному увеличению КДДпж у больных III группы и указывает на смешанную (тяжелую) форму сердечной гиперфункции.

#### Выводы

1. До операции у больных с сопутствующей АГ высокие значения КФК и отклонения показателей диастолы правого желудочка указывали на вероятность возникновения острой миокардиальной недостаточности.

2. В ближайшем послеоперационном периоде у больных с низким сердечным выбросом показатели диастолической дисфункции правого желудочка и уровень КФК указывают на степень стрессового поражения сердечной мышцы и длительность процесса ее адаптации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Формирование гиперфункции миокарда правого желудочка у хирургических больных с портальной гипертензией* / А. В. Беляков, А. А. Свирский, Ю. В. Грубник, М. В. Руденко // Укр. журн. экстрем. медицины. — 2004. — № 4. — С. 68-72.

2. *Гиммельфарб Г. Н.* Гуморальная регуляция внутриклеточного шунтирования при применении антиоксидантов у кардиологических больных // Кардиология. — 1989. — № 1. — С. 12-16.

3. *Долина О. А., Гурьянов В. А.* Анестезия и интенсивная терапия у

больных с сопутствующей артериальной гипертензией // Анестезиология и реаниматология. — 1993. — № 5. — С. 32-39.

4. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — С. 316.

5. Селиваненко В. Т., Нефедов Е. П., Беляков А. В. Регионарный кровоток и функциональное состояние миокарда у больных с врожденными пороками

сердца и сдавливающим перикардитом. — М.: Медицина, 1992. — 286 с.

6. Комплексное измерение гемодинамики с помощью компьютерно-автоматизированной системы "Open-Heart" / В. Т. Селиваненко, А. В. Беляков, М. А. Мартаков, Е. М. Зайветдинов // Серд.-сосуд. хирургия. — 2005. — Т. 6, № 3. — С. 11.

7. Селиваненко В. Т., Беляков А. В., Дюжиков А. А. Гемодинамика и регионарный кровоток после коррегиру-

ющих операций. — Ростиздат, 2000. — 400 с.

8. Munevuki M., Urabe N. The effects of catecholamines on arterial oxygenation and pulmonary shunting during the postoperative period in man // Anesthesiology. — 1971. — Vol. 34, N 4. — P. 356-364.

9. Oyama T., Takiguchi M. Prediction of adrenal hypofunction in anesthesia // Canad. Anaesth. Soc. J. — 1972. — Vol. 19, N 3. — P. 239-250.

УДК 616-089:616.12-008.331.1:612.15

А. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, П. П. Шипулин, С. Е. Вербецкий, А. В. Добруха

#### ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ СТРЕСС КАК ПРИЧИНА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МИОКАРДИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В условиях послеоперационного стресса прямое влияние катехоламинов на миокард заключается в разрушении клеточных мембран кардиомиоцитов и является причиной снижения насосной функции миокарда, нарушения процесса его расслабления. Особенно трудно формируются компенсаторные реакции у больных артериальной гипертензией, что становится одной из причин миокардиальной ишемии. Высокие значения КФК и отклонения показателей диастолы правого желудочка указывают на вероятность возникновения острой миокардиальной недостаточности.

**Ключевые слова:** стресс, послеоперационный период, сердечная недостаточность.

UDC 616-089:616.12-008.331.1:612.15

A. V. Belyakov, V. T. Selivanenko, P. P. Shipulin, S. Ye. Verbetsky, A. V. Dobrukha

#### POSTOPERATIVE STRESS AS THE CAUSE OF FUNCTIONAL MYOCARDIAL FAILURE

In conditions of postoperative stress the straight influence of catecholamines on the myocard consists in cardiac hystocyte's cell membranes destruction. It is the bottom of lowering of myocardial pump function and of disturbance the process of its weakening. The compensatory reactions in patients suffering from arterial hypertension form with particular difficulty. It is one of the causes of myocardial ischemia. The high level of KPK and deviations of diastole indices for right ventricle indicate the probability of acute heart failure.

**Key words:** post-operative period, operating stress, heart failure.

УДК 615.225.2:615.31:547.419.5

В. В. Годован, канд. мед наук, доц.,

В. Й. Кресюн, чл.-кор. АМН України, д-р мед. наук, проф.

## ВПЛИВ МАГНІЄВОЇ СОЛІ ДИФОСФОНАТУ ГЕРМАНІЮ НА АКТИВНІСТЬ АТФ-аз МІТОХОНДРІЙ МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ

Одеський державний медичний університет

Як відомо, при багатьох захворюваннях серця, особливо при міокардіодистрофії, розвивається метаболічна дезадаптація, в основі якої лежить зменшення вмісту аденілових нуклеотидів — основного джерела макроергічних фосфатів. З одного боку, це пов'язано з пригніченням їх синтезу, а з другого — з надмірною утилізацією [1]. Разом із цим слід зазначити, що на-

віть легкі форми цієї патології призводять до прихованих ушкоджень мембран мітохондрій, внаслідок чого знижується стійкість ферментних систем, особливо до дії протеаз, що й позначається на їх активності [2]. Відомо, що АТФ-ази — одні з важливих маркерних ферментів мітохондрій [3]. Серцеві м'язи та їх мітохондрії, зокрема, вирізняються своєю АТФ-азною активні-

стю. Mg<sup>2+</sup>-АТФ-аза є переважно мітохондріальним ферментом. У кардіоміоциті їй притаманна суттєва роль у катаболізмі аденілових нуклеотидів, на частку якого й припадає близько 70 % гідролізу [4; 5]. Існуючі дані відносно властивостей виділених препаратів мітохондріальних АТФ-аз надто суперечливі. Деякі автори наводять дані про наявність у мітохондріях

не більше однієї АТФ-ази. Існують і протилежні погляди, прихильники яких виділяють до чотирьох фракцій АТФ-аз мітохондрій. Однак більшість із них схиляються до думки, що численні АТФ-ази мітохондрій — це різні фракції одного й того ж ферменту або ж належать до різних типів клітин [6–8]. Ще складнішими є уявлення про  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-азу. Сьогодні доведено, що  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-аза поєднує енергію гідролізу АТФ із селективним транспортом  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  через біологічні мембрани [9]. На її частку припадає 30–40 % утилізованої енергії АТФ, у зв'язку з чим її активність здебільшого регулюється вмістом макроергічних фосфатів [10]. З другого боку,  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-аза формує електрозбудливість клітинних мембран і саме тому нерозривно пов'язана з механізмами збудження й проведення нервового імпульсу. Отже, за її активністю з великою вірогідністю можна судити про морфофункціональний стан біомембран.

**Метою** даної роботи було вивчення активності  $\text{Mg}^{2+}$ -,  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-аз у мітохондріях серцевого м'яза при розвитку міокардіодистрофії та можливості її запобігання й лікування новим біологічно активним засобом — похідним дифосфонату германію МІГУ-6.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Досліди проведені на щурах лінії Вістар масою 200–220 г, які знаходились у стандартних умовах віварію. Всього задіяно 100 щурів, які були поділені на 4 групи. I група (контрольна,  $n=10$ ) — інтактні тварини, яким вводився відповідний об'єм фізіологічного розчину; II група ( $n=30$ ) — неліковані, з експериментальною міокардіодистрофією; III група ( $n=30$ ) — з міокардіодистрофією на фоні профілактичного введення МІГУ-6; IV

група ( $n=30$ ) — з міокардіодистрофією на фоні лікувального введення МІГУ-6. Міокардіодистрофію викликали так. Щурам один раз, як правило, зранку, протягом 7 діб вводили підшкірно ізадрин із розрахунку 100 мг/кг маси. Через 1 год після введення ізадрину тварини піддавалися фізичному навантаженню у тредбані з діаметром колеса 100 см і швидкістю обертання 12 об/хв протягом 1 год [11]. Внаслідок цього у тварин розвивалися виражені зміни на ЕКГ, які проявлялися порушенням ритму (екстрасистолії та тахікардії), зменшенням або зникненням зубця Р, зменшенням амплітуди зубця R, зникненням зубця Т, ослабленням скоротливої здатності міокарда [12]. Паралельно суттєво порушувався метаболізм міокарда, патоморфологічно визначалися точкові зони некрозу та стійкої ішемії міокарда. Магнієву сіль дифосфонату германію (МІГУ-6) вводили внутрішньочеревинно профілактично (за 1 год до введення ізадрину) протягом усього експерименту (7 діб) та з лікувальною метою (відразу після фізичного навантаження) дозами 1/10 (37 мг/кг) і 1/20 (18,5 мг/кг) ЛД<sub>50</sub>.

Активність ферментів визначали в мітохондріях серцевого м'яза, для чого з вилученого серця видаляли судини й промивали його охолодженим фізіологічним розчином. Виділення мітохондрій та їх очищення проводили загальновідомими методами. Чистоту виділення мітохондрій визначали за допомогою сукцинатдегідрогеназної реакції [13]. Про АТФ-азну активність (КФ 3.6.1.3) судили за наростанням у середовищі інкубації  $\text{P}_i$  [14]. Проби для інкубації в кінцевому об'ємі 1 мл містили: АТФ — 5 мМ; трис НСІ — 50 мМ; NaCl — 100 мМ; KCl — 20 мМ;  $\text{MgCl}_2$  — 5 мМ; глюкозид убаїн — 1 мМ; білок мітохондрій — 100–20 мкг; рН

— 7,4. Інкубація проводилася протягом 15 хв при  $T=37^\circ\text{C}$ . Реакцію зупиняли 10%-м ТХУ. За приростом вмісту  $\text{P}_i$  у присутності іонів  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ - та  $\text{Mg}^{2+}$ - судили про величину сумарної АТФ-азної активності. Для визначення активності  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-ази додавали 1 мМ убаїну фірми “Sigma”. Активність  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази розраховували як різницю між активностями сумарної ( $\text{Mg}^{2+}$ -,  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази) і  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-ази. Активність ферментів виражали у мкмоль  $\text{P}_i$  / мг білка за 1 год.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Як свідчать результати дослідження, міокардіодистрофія, що розвивалася у серцевому м'язі внаслідок ішемії та фізичного навантаження, призводила до пригнічення сумарної АТФ-азної активності у мітохондріях. На 7-му добу розвитку міокардіодистрофії вона зменшилася відносно контролю на 21,9 % ( $P<0,05$ ). Такі ж зміни спостерігалися й з  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-азною активністю, хоча вони були більш вираженими (пригнічення активності на 31,8 %,  $P<0,05$ ; табл. 1). Проте  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-аза виявилася більш резистентною до тих змін, які відбувалися у міокарді, тобто її активність суттєво не змінювалася, хоча спостерігалася деяка тенденція до підвищення (на 14,6 %). Пригнічення майже на третину активності  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-ази при практично незмінній активності  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази призводило до різкої зміни їх співвідношення, яке зменшувалося порівняно з контролем на 40,5 %,  $P<0,05$ . Тому можна припустити, що пригнічення активності  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-ази є адаптивним механізмом, спрямованим на економну витрату енергетичних фосфатів, потреба у яких суттєво зростає при розвитку міокардіодистрофії. Отримані дані підтверджують результати інших до-

Динаміка змін активності АТФ-аз мітохондрій серцевого м'яза щурів при експериментальній міокардіодистрофії та довільному їх відновленні, мкмоль Р<sub>i</sub> / мг білка за 1 год

Умови експерименту	Стат. показники	Сумарна АТФ-азна активність	Mg <sup>2+</sup> -АТФ-аза	Na <sup>+</sup> -, K <sup>+</sup> -АТФ-аза	Співвідношення Mg <sup>2+</sup> /Na <sup>+</sup> -, K <sup>+</sup> -АТФ-аз
1. Контроль	M±m %	36,24±0,65 100,0	28,50±0,44 100,0	7,74±0,17 100,0	3,68 100,0
2. Міокардіодистрофія (7-ма доба)	M±m % (2-1)	28,30±0,50 -21,9*	19,43±0,24 -31,8*	8,87±0,21 +14,6	2,19 -40,5*
Післядія: 3. 10-та доба	M±m % (3-1) % (3-2)	30,15±0,45 -16,7* +6,5	21,40±0,35 -24,9* +10,1	8,75±0,15 +13,0 -1,4	2,45 -33,4* +11,9
4. 12-та доба	M±m % (4-1) % (4-2)	29,50±0,55 -18,6* +4,2	20,25±0,40 -29,0* +4,2	9,25±0,25 +19,5* +4,3	2,19 -40,5* 0
5. 14-та доба	M±m % (5-1) % (5-2)	38,45±0,71 +6,1 +35,9*	29,20±0,38 +2,4 +50,3*	9,25±0,16 +19,5* +4,3	3,16 -14,1 +44,3*

Примітка. У табл. 1-3: \* — вірогідні зміни при P<0,05.

сліджень, згідно з якими пригнічення активності АТФ-аз супроводжується депримуючою дією, тобто зменшенням активності органів і систем [15]. Відсутність різких коливань активності Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази при міокардіодистрофії ще раз підтверджує той факт, що цей фермент є високостабільним до дії різних чинників [16]. Відомо й те, що при ушкодженні мембран зростає активність Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази, що теж є компенсаторним механізмом у відповідь на ушкодження [17-19]. На підставі цього можна стверджувати, що в умовах морфофункціональних змін у мембранах послаблюється зв'язок ферменту з ліпідною частиною мембрани, що робить фермент більш лабільним і суттєво змінює його властивості. Отже, за активністю АТФ-аз можна робити висновки не тільки про функцію мітохондрій серця, але й про характеристику самого ферменту та ліпід-білкових взаємовідношень у біомембранах.

Спостереження за довільним відновленням АТФ-азної активності мітохондрій міокарда показало таке. Через 7 діб після сформованої міокардіо-

дистрофії спостерігалася поступова нормалізація активності ферментів. Сумарна АТФ-азна й активність Mg<sup>2+</sup>-АТФ-ази досягала рівня контролю тільки на 14-ту добу після завершення формування міокардіодистрофії. Поряд із цим, активність Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази, починаючи з 7-ї доби після дії, поступово зростала й на 12-ту добу збільшилася на 19,5 % (P<0,05) відносно контролю, залишаючись такою навіть на 14-ту добу експерименту. У зв'язку з тим, що загальна та Mg<sup>2+</sup>-АТФ-азна активність поступово знижувалися, а активність Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази зростала, коефіцієнт співвідношення Mg<sup>2+</sup>/Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази залишався вірогідно значно нижчим до 14-ї доби дослідження порівняно з контролем, хоча тенденція до його нормалізації чітко простежувалася. Отже, міокардіодистрофія призводила до виразного порушення метаболізму міокарда, що проявлялось у дискоординації активності АТФ-аз.

Керуючись раніше отриманими даними, згідно з якими магнієва сіль дифосфону германію виявила кардіовазотропну й протиаритмічну

активність [20], цікавим було дослідити її вплив на АТФ-азну активність мітохондрій. Досліди були проведені у двох групах: у I — МІГУ-6 застосовувався з профілактичною метою; у II — з лікувальною.

Як свідчать отримані результати, при профілактичному застосуванні БАР, що вивчається, тобто при введенні з 1-го дня моделювання міокардіодистрофії (за 1 год до ін'єкції ізадрину), МІГУ-6 запобігав змінам активності досліджуваних АТФ-аз (табл. 2). У тварин без лікування на 3-тю добу відмічалось зменшення сумарної та Mg<sup>2+</sup>-залежної АТФ-азної активності та підвищення активності Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази. Ці показники на 7-му добу досягали статистичної вірогідності при зменшенні коефіцієнта їх співвідношення на третину. При профілактичному введенні МІГУ-6 уже на 3-тю добу розвитку міокардіодистрофії активність ферментів практично не змінювалася відносно контролю й залишалася такою до 7-ї доби експерименту. При цьому ефективність доз 1/20 ЛД<sub>50</sub> (18,5 мг/кг) і 1/10 ЛД<sub>50</sub> (37,0 мг/кг) суттєво не від-

**Динаміка змін активності АТФ-аз мітохондрій серцевого м'яза щурів  
при експериментальній міокардіодистрофії та профілактичному введенні МІГУ-6,  
мкмоль Р<sub>1</sub>/ мг білка за 1 год**

Умови експерименту	Стат. показники	Сумарна АТФ-азна активність	Mg <sup>2+</sup> -АТФ-аза	Na <sup>+</sup> -, K <sup>+</sup> -АТФ-аза	Співвідношення Mg <sup>2+</sup> / Na <sup>+</sup> -, K <sup>+</sup> -АТФ-аз
1. Контроль	M±m %	36,24±0,65 100,0	28,50±0,44 100,0	7,74±0,17 100,0	3,68 100,0
2. 3-тя доба розвитку міокардіодистрофії на фоні введення МІГУ-6 (18,5 мг/кг)	M±m % (2-1)	34,35±0,80 -5,2	25,60±0,47 -10,2	8,75±0,30 +13,0	2,92 -20,7*
3. 3-тя доба розвитку міокардіодистрофії на фоні введення МІГУ-6 (37,0 мг/кг)	M±m % (3-1)	37,05±0,95 +2,2	27,95±0,80 -1,9	9,10±0,45 +17,6*	3,07 -16,6*
4. 7-ма доба розвитку міокардіодистрофії на фоні введення МІГУ-6 (18,5 мг/кг)	M±m % (4-1)	33,20±0,85 -8,4	24,85±0,60 -12,8	8,35±0,25 +7,9	2,98 -19,0*
5. 7-ма доба розвитку міокардіодистрофії на фоні введення МІГУ-6 (37,0 мг/кг)	M±m % (5-1)	35,90±0,75 -0,9	27,60±0,55 -3,2	8,30±0,20 +7,2	3,32 -9,8

різнялася. Тенденція до пригнічення активності загальної та Mg<sup>2+</sup>-АТФ-ази й підвищення активності Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази залишалася такою ж, як і при їх довільному відновленні, проте не набувала статистичної вірогідності. Отже, МІГУ-6 володіє ефективною профілактичною дією щодо запобігання дискоординації активності мітохондріальних АТФ-аз при міокардіодистрофії. Якщо при довільному відновленні їх активність досягала контрольних величин тільки на 14-ту добу після 7 діб моделювання патології, то при профілактичному введенні МІГУ-6 їх активність протягом усього періоду розвитку міокардіодистрофії практично не змінювалася, що свідчить про його високу фармакологічну ефективність. Доза 37,0 мг/кг не має суттєвої переваги порівняно з дозою 18,5 мг/кг.

Особливо цікаві дані були отримані при лікуванні міокардіодистрофії МІГУ-6 (табл. 3). На 3-тю добу введення БАР дозою 1/20 ЛД<sub>50</sub>, після розвитку міокардіодистрофії, сумар-

на та Mg<sup>2+</sup>-АТФ-азна активність суттєво відновились, а активність Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази не відрізнялася від контрольних показників. Проте коефіцієнт співвідношення залишався вірогідно нижчим від контролю. Водночас при введенні вдвічі більшої дози (1/10 ЛД<sub>50</sub>) активність сумарної та Mg<sup>2+</sup>-АТФ-ази підвищувалася інтенсивніше, а активність Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази збільшилася аж на 20,8 % (P<0,05), що спричинило зменшення на 32,9% коефіцієнта співвідношення (P<0,05). Отже, доза 1/20 ЛД<sub>50</sub> (18,5 мг/кг) за цей проміжок часу була ефективною, оскільки спричинювала синхронне відновлення активності обох АТФ-аз. На 5-ту добу введення МІГУ-6 із лікувальною метою дозою 37,0 мг/кг активність АТФ-аз і коефіцієнт співвідношення відновлювалися до величин контролю, а введення сполуки дозою 18,5 мг/кг відновлювало до величин контролю тільки активність сумарної та Mg<sup>2+</sup>-залежної АТФ-ази. При цьому активність Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази була вірогідно ви-

щою (на 29,8 %), ніж у контролі, а коефіцієнт співвідношення вірогідно нижчим (на 30,5 %, P<0,05). Отже, призначення МІГУ-6 із лікувальною метою суттєво зменшувало термін відновлення активності АТФ-аз. Якщо довільне відновлення активності ферментів відбувалося тільки на 14-ту добу, то при лікувальному введенні дослідної сполуки — вже на 5-ту добу, тобто майже втричі швидше, що дуже важливо для клінічної практики.

### Висновки

1. Міокардіодистрофія, спричинена введенням ізадрину дозою 100 мг/кг маси щурам і наступним фізичним навантаженням протягом 7 діб, призводила до дискоординації метаболічних процесів, яка виявлялася суттєвим пригніченням активності загальної та Mg<sup>2+</sup>-залежної АТФ-ази мітохондрій серцевого м'яза, підвищенням активності Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази. Наслідком цього було зменшення на 40,5 % коефіцієнта їхнього співвідношення.

Динаміка змін активності АТФ-аз мітохондрій серцевого м'яза щурів при експериментальній міокардіодистрофії та лікувальному введенні МІГУ-6, ммоль Р<sub>i</sub> / мг білка за 1 год

Умови експерименту	Стат. показники	Сумарна АТФ-азна активність	Mg <sup>2+</sup> -АТФ-аза	Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> -АТФ-аза	Співвідношення Mg <sup>2+</sup> / Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> -АТФ-аз
1. Контроль	M±m %	36,24±0,65 100,0	28,50±0,44 100,0	7,74±0,17 100,0	3,68 100,0
2. Міокардіодистрофія (7-ма доба)	M±m % (2-1)	28,30±0,50 -21,9*	19,43±0,24 -31,8*	8,87±0,21 +14,6	2,19 -40,5*
3. 3-тя доба після розвитку міокардіодистрофії та введення МІГУ-6 (18,5 мг/кг)	M±m % (3-1) % (3-2)	30,45±0,55 -16,0* +7,6	22,60±0,45 -20,7* +16,3*	7,85±0,15 +1,4 -11,5	2,88 -21,7* +31,5*
4. 3-тя доба після розвитку міокардіодистрофії та введення МІГУ-6 (37,0 мг/кг)	M±m % (4-1) % (4-2)	32,50±0,50 -10,3 +14,8	23,15±0,40 -18,8* +19,1*	9,35±0,20 +20,8* +5,4	2,47 -32,9* +12,8
5. 5-та доба після розвитку міокардіодистрофії та введення МІГУ-6 (18,5 мг/кг)	M±m % (5-1) % (5-2)	35,80±0,65 -1,2 +26,5*	25,75±0,35 -9,7 +32,5*	10,05±0,19 +29,8* +13,3	2,56 -30,5* +16,9*
6. 5-та доба після розвитку міокардіодистрофії та введення МІГУ-6 (37,0 мг/кг)	M±m % (6-1) % (6-2)	37,25±0,70 +2,8 +31,6*	29,15±0,65 +2,3 +50,0*	8,10±0,22 +4,5 -8,7	3,60 -2,2 +64,4*

2. Одержані результати дозволяють припустити, що ці зміни мають адаптивний характер і спрямовані на економну витрату енергетичних фосфатів, потреба в яких суттєво зростає при міокардіодистрофії. Підвищення активності Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФ-ази свідчить про ушкодження мембран, тобто послаблення зв'язку ферменту з його фосфоліпідним компонентом.

3. Через 7 діб після сформованої міокардіодистрофії спостерігалася поступова нормалізація активності ферментів, довільне відновлення яких до рівня контролю відбувалося тільки на 14-ту добу після завершення формування міокардіодистрофії.

4. Магнієва сіль дифосфату германію (МІГУ-6) суттєво впливала на активність АТФ-аз мітохондрій серця.

5. МІГУ-6 виявив ефективну профілактичну дію щодо запобігання дискоординації активності мітохондріальних АТФ-аз при міокардіодистрофії. Якщо при довільному

відновленні їх активність досягала контрольних величин тільки на 14-ту добу, то при введенні цієї сполуки активність ферментів протягом усього періоду розвитку патологічного процесу практично не змінювалася.

6. Введення МІГУ-6 із лікувальною метою відновлювало активність ферментів і коефіцієнт їх співвідношення до величин контролю вже на 5-ту добу, тобто втричі швидше порівняно з довільним відновленням.

7. Доза 1/10 ЛД<sub>50</sub> (37,0 мг/кг маси) не продемонструвала суттєвої переваги порівняно з дозою 1/20 ЛД<sub>50</sub> (18,5 мг/кг).

8. Проведені дослідження свідчать про високу фармакологічну активність досліджуваної сполуки.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Active mitochondria surrounding the pancreatic acinar granule region prevent spreading of inositol triphosphate-evoked local cytosolic Ca<sup>2+</sup> signals* / Н. Tinel, J. Cancela, Н. Modami et al. // *The EMBO Journal*. — 1999. — Vol. 18. — P. 4999-5008.

2. *Влияние ГАМК и пирасетама на АТФ-азную активность митохондрий мозга и печени в условиях экспериментальной гипокинезии* / В. П. Акопян, О. П. Соцкий, К. Р. Маилян и др. // *Вопр. мед. химии*. — 1999. — № 5. — С. 74-81.

3. *Окислительное фосфорилирование и активность полиферментативных систем мембран митохондрий печени крыс при голодании* / К. Т. Алматов, Х. Г. Агзамов, М. М. Рахимов, Я. Х. Туракулов // *Вопр. мед. химии*. — 1982. — Т. 28, № 4. — С. 50-56.

4. *Сдвиги активности АТФ-фосфогидролазы в митохондриях сердца и мозга кошек при экспериментальном инфаркте миокарда под воздействием пролин-богатого полипептида* / А. А. Симонян, Р. Б. Бадалян, Л. А. Симонян, Р. А. Степанян // *Докл. НАН Армении*. — 2003. — Т. 103, № 2. — С. 156-159.

5. *Скулачев В. П. Альтернативные функции клеточного дыхания* // *СОЖ*. — 1998. — № 8. — С. 2-7.

6. *Влияние мембранного потенциала на пассивный транспорт Ca<sup>2+</sup> во фракции везикул сарколеммы миомерия* / М. Д. Курский, В. П. Фомин, О. П. Шинлова, С. А. Костерин // *Биохимия*. — 1980. — Вып. 2. — С. 242-248.

7. *Федірко Н. В., Вац Ю., Клевець М. Ю. Ідентифікація Ca<sup>2+</sup>-активованої, Mg<sup>2+</sup>-залежної АТФ-ази мікросомальної фракції мембран секреторних клітин ізольованих ацинусів підщелепної слинної залози щурів* // *Віс-*

ник Львів. ун-ту. Серія біологічна. — 2002. — Вип. 28. — С. 303-310.

8. Скулачев В. П. Энергетика биологических мембран. — М.: Наука, 1989. — 564 с.

9. Капелько В. И. Нарушение энергообразования в клетках сердечной мышцы: причины и следствие // СОЖ. — 2000. — Т. 6, № 5. — С. 14-20.

10. Скулачев В. П. Эволюция биологических механизмов запасаения энергии // СОЖ. — 1997. — № 5. — С. 11-19.

11. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.

12. Годован В. В., Кресюн Н. В. Вплив магнієвої солі дифосфонату германію на функцію мітохондрій міокарда // Праці XI міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні досягнення валеології та спортивної медицини». — Одеса: ОДМУ, 2005. — С. 81-82.

13. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. — С. 166-168.

14. Lowry E. L., Lopez J. A. Determination of inorganic phosphate in the presence of labeling ester // J. Biol. Chem. — 1946. — Vol. 162, N 2. — P. 421-433.

15. Давыдов В. В., Крауз В. А., Якушев В. С. Изменения активности  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -зависимой АТФ-азы в гипоталамусе и миокарде при формировании невротического состояния у крыс // Вопр. мед. химии. — 1981. — № 3. — С. 334-336.

16. Писарева Л. Н., Глушанкова М. А., Иванова Г. И. Сравнение теплоустойчивости АТФ-гидролизующих ферментов у двух видов лягушек // Цитология. — 1983. — Т. 25, № 2. — С. 210-213.

17. Верболович В. П., Полетаев Э. В. Инфракрасные спектры и АТФ-

азная активность саркоплазматического ретикулуума миокарда при некоторых экспериментальных воздействиях // Биохимия. — 1982. — Т. 40, № 3. — С. 566-569.

18. О некоторых механизмах действия психотропных препаратов на транспортные АТФ-азы / Э. Ф. Лаврецкая, Л. В. Татьяненко, Ю. Ш. Мошковский и др. // Фармакол. и токсикол. — 1980. — Т. 43, № 3. — С. 292-295.

19. Нарушение ультраструктуры митохондриального аппарата кардиомиоцитов крыс со спонтанной гипертензией (SHR) / Ю. В. Постнов, Л. Е. Бакеева, В. Г. Цыпленкова, А. Ю. Постнов // Кардіологія. — 2000. — № 1. — С. 66-63.

20. Годован В. В., Кресюн Н. В. Вивчення протиаритмічних властивостей БАР — похідних дифосфонатів германію (Повідомлення 1) // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 6. — С. 22-25.

УДК 615.225.2:615.31:547.419.5

В. В. Годован, В. Й. Кресюн

#### ВПЛИВ МАГНІЄВОЇ СОЛІ ДИФОСФОНАТУ ГЕРМАНІЮ НА АКТИВНІСТЬ АТФ-аз МІТОХОНДРІЙ МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ

У статті наведено результати експериментального дослідження активності  $Mg^{2+}$ - та  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ -АТФ-аз у мітохондріях серцевого м'язу при розвитку міокардіодистрофії та можливості її запобігання й лікування новою біологічно активною речовиною — магнієвою сіллю дифосфонату германію (МІГУ-6). Встановлено, що призначення МІГУ-6 із лікувальною метою суттєво зменшувало термін відновлення активності АТФ-аз. Якщо довільне відновлення активності ферментів відбувалося тільки на 14-ту добу, то при лікувальному введенні досліджуваної сполуки — вже на 5-ту добу, тобто майже втричі швидше, що дуже важливо для клінічної практики.

**Ключові слова:** міокардіодистрофія,  $Mg^{2+}$ -,  $Na^{+}$ -,  $K^{+}$ -АТФ-ази, дифосфонат германію.

UDC 615.225.2:615.31:547.419.5

V. V. Godovan, V. Y. Kresyun

#### INFLUENCES OF MAGNESIUM SALT OF GERMANIUM BIPHOSPHONATE ON MYOCARDIUM MITOCHONDRIAS ATP-ases ACTIVITY AT EXPERIMENTAL MYOCARDIAL DYSTROPHY

The article presents results of an experimental research of the activity  $Mg^{2+}$ - and  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ -ATP-ase in the mitochondrias of cardiac muscle at the development of myocardial dystrophy and its prevention and medical treatment by a new biologically active substance — derivative of germanium biphosphonate with magnesium (MIGU-6). It is established that the administration of MIGU-6 with a medical purpose substantially diminished the term of renewal of the ATP-ases activity. If arbitrary renewal of activity of enzymes developed on the 14th day only, at medical introduction of studied substance it developed already on the 5th day, that is almost 3 times as much, that is very important for clinical practice.

**Key words:** myocardial dystrophy,  $Mg^{2+}$ -,  $Na^{+}$ -,  $K^{+}$ -ATP-ase, germanium biphosphonate.

УДК 536.31:616.37-002-08

О. Л. Кошельник, канд. мед. наук

## МОРФОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ГОСТРОГО ЗАПАЛЕННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ІЗ L-АРГІНІН-ІНДУКОВАНИМ ПАНКРЕАТИТОМ І ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЮ КОРЕКЦІЄЮ

Одеський державний медичний університет

Останніми роками отримані нові дані про патогенез гострого панкреатиту (ГП). Важлива роль у пусковому механізмі розвитку ГП відводиться окси-

ду азоту [1–3]. Йдеться про цитотоксичні ефекти цієї субстанції та її прозапальну дію. Окис азоту індукує вазодилатцію, локальне ураження па-

ренхіми органа та ішемію, що є головним у розвитку гострого запалення паренхіми підшлункової залози [3]. Це стало підставою для вивчення ос-

новних патогенетичних ланок перебігу ГП на моделі L-аргінін-індукованого гострого експериментального панкреатиту (ГЕП) з метою пошуку нових методів діагностики та лікування зазначеного патологічного процесу.

Підшлункова залоза, що розвивається з трьох зачатків ентодерми кишкової трубки, зберігає деяку анатомічну відмінність частин: головки, тіла й хвоста. Це значно впливає на механізми виникнення, характер перебігу та розповсюдження патологічного процесу. Результати численних дослідів дають підстави відзначити ГП як асептичне запалення демаркаційного характеру, в основі якого лежать процеси некробіозу панкреоцитів і ферментної автоагресії з послідовним розвитком некрозу, дегенерації залози та приєднанням вторинної інфекції [4; 5]. Про різноманітність морфологічних проявів ГП і варіантів його клінічного перебігу свідчать 46 відомих нам класифікацій, які частіше мають описовий характер. Під час порівняльного аналізу цих класифікацій стає зрозумілим, що всі вони відрізняються лише принципом побудови й різним трактуванням термінів відповідно до рівня знань про патогенетичну сутність форм і варіантів перебігу хвороби [6; 7].

Завданням наших експериментальних досліджень було вивчення патоморфологічних змін тканини підшлункової залози у щурів із L-аргінін-індукованим ГЕП, а також морфологічне тестування лікувальних ефектів різних форм даларгіну за цих умов [8]. З огляду на прогредієнтність розвитку патологічних змін у тканині ПЗ при різних моделях ГЕП, ми оцінювали лікувальну ефективність речовин за морфологічними змінами через 24 год з моменту індукції гострого запального процесу [9; 10].

## Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 83 статевозрілих щурах лінії Вістар масою 160–200 г на моделі ГП.

У щурів ГЕП відтворювали двома внутрішньочеревинними ін'єкціями 20%-го розчину L-аргініну ("Sigma Chemical Co", USA) сумарною дозою 5 г/кг, з інтервалом введення 1 год за методикою L. Szako і співавторів (2000) [9]. Контрольним тваринам вводили по 2,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Максимальна вираженість морфологічних показників, що характеризують перебіг L-аргінін-індукованого ГЕП, виявляється через 24 год з моменту його відтворення [9; 10]. Евтаназію тварин для подальших морфологічних досліджень здійснювали внутрішньочеревинним введенням етаміналу натрію дозою 100 мг/кг. З лікувальною метою ліпосомальну та вільну форми даларгіну вводили одноразово, через 30 хв після ін'єкції L-аргініну. Інгібітор NO-синтази NG-нітро-L-аргінін розчиняли в ізотонічному розчині натрію хлориду безпосередньо перед застосуванням і вводили внутрішньочеревинно дозами 10 і 20 мг/кг через 30 хв після відтворення ГЕП.

Відповідно до мети та завдань дослідження всі експериментальні тварини були розподілені на такі групи: 1-ша група — контроль; 2-га група — щури з ГЕП; 3-тя група — щури з ГЕП, яким вводили даларгін; 4-та група — щури з ГЕП, яким вводили ліпосомальний даларгін; 5-та група — щури з ГЕП, яким вводили NG-нітро-L-аргінін (10 мг/кг); 6-та група — щури з ГЕП, яким вводили NG-нітро-L-аргінін (20 мг/кг). До кожної групи входило не менше 10 тварин.

Після евтаназії у щурів виділяли підшлункову залозу, фіксували її у 10%-му нейт-

ральному формаліні й занурювали в парафін. За стандартною методикою готували зрізи тканини з подальшим забарвленням гематоксилін-еозином, проводили мікроскопію при збільшенні  $\times 250$ . Макро- та мікроскопічні зміни визначали в балах за методикою, описаною С. В. Hughes і співавторами [11]. Поверхню залози умовно розділяли на квадранти площею 0,01 см<sup>2</sup>, у кожному з яких вивчали морфологічні зміни в паренхімі та морфофункціональні порушення мікросудинного русла ПЗ із кількісним визначенням запальних і післязапальних ознак. Якщо нормальна структура залози становила менше 50 % площі квадранта, то такий квадрант не брали до уваги (табл. 1). Підрахунок робили в 10 квадрантах ПЗ, узятій від кожного щура.

Статистичну обробку проводили за допомогою комп'ютерної програми статистичного аналізу "Statgraph".

## Результати дослідження та їх обговорення

Результати морфологічного дослідження подано у табл. 2. Макро- та мікроскопічні зміни в ПЗ за умов цієї моделі ГЕП відповідали характерним змінам морфологічної будови залози при ГП. Через 24 год макроскопічно залоза була збільшена, щільна, на розрізі — темно-червоного кольору з ділянками незміненої структури. Гістологічно виявлялися різні за розміром осередки геморагічного некрозу ацинарної тканини з геморагічним просочуванням інтерстицію та жировими некрозами клітковини. У судинах органа виявлялися розповсюджені судинні зміни у вигляді повнокров'я, агрегації формених елементів крові, тромбозу, а також ураження судинних стінок із фібриноїдним просочуванням.

При застосуванні з лікувальною метою даларгіну показники набряку підшлункової



Ознаки патології підшлункової залози

Бали	Ознаки
	<b>Макроскопічні</b>
	<i>Набряк</i>
0	Відсутній
1	Незначний набряк тканини залози, відсутність цист
2	Помірний набряк тканини залози, наявність цист у ділянці дванадцятипалої кишки
3	Істотний набряк тканини залози, численні цисти у черевній порожнині
	<i>Жировий некроз</i>
0	Відсутній
1	Локальний у ділянці залози
2	Розповсюджується на ділянку сальника
3	Широко розповсюджується в ретроперитонеальному просторі
	<i>Геморагії</i>
0	Відсутні
1	Точкові, перидуктальні
2	Дифузні, в паренхімі залози
3	Наявність перипанкреатичних тромбів
	<b>Гістологічні</b>
	<i>Набряк</i>
0	Відсутній
0,5	Фокальний, <50 % площі тканини залози
1,0	Дифузний, >50 % площі тканини залози
	<i>Судинні ознаки</i>
0	Відсутні
0,5	Незначні осередкові геморагії
1,0	Осередкові геморагії, <50 % площі тканини залози
1,5	Дифузні геморагії, >50 % площі тканини залози
2,0	Судинний некроз або тромбоз
	<i>Ознаки запалення</i>
0	Відсутні
0,5	Осередкові, <50 % площі тканини залози
1,0	Дифузні, >50 % площі тканини залози
	<i>Ацинарний некроз</i>
0	Відсутній
0,5	Некроз поодиноких ацинарних клітин
1,0	Лобулярний некроз на 10–30 % площі тканини залози
1,5	Лобулярний некроз на 30–50 % площі тканини залози
2,0	Лобулярний некроз на >50 % площі тканини залози
	<i>Кальцифікати</i>
0	Відсутні
0,5	Наявні
	<i>Жировий некроз</i>
0	Відсутній
0,5	Наявний

залози у щурів були на 26 % меншими, ніж у щурів із ГЕП без лікування ( $P<0,01$ ). Показники геморагії та жирового некрозу тканини підшлункової залози при цьому були на 29 % ( $P<0,01$ ) і 19 % ( $P<0,05$ ) відповідно меншими, ніж у щурів із ГЕП без лікування. Варто відмітити також істотне зменшення під впливом даларгіну проявів асцити (у 2,5 рази;  $P<0,001$ ) і явищ запальної реакції тканини залози (у 2 рази;  $P<0,05$ ) щодо аналогічних даних, отриманих нами в групі щурів із ГЕП без лікування.

Після введення з лікувальною метою ліпосомального даларгіну показники набряку ПЗ у щурів становили на 44 % менше щодо аналогічних даних у щурів із ГЕП без лікування ( $P<0,001$ ) і на 25 % менше аналогічного результату, отриманого при введенні «вільної» форми пептиду ( $P<0,001$ ). Показники геморагії та жирового некрозу тканини ПЗ при цьому були на 61 % ( $P<0,001$ ) і 43 % ( $P<0,01$ ) відповідно меншими порівняно з аналогічними даними у щурів із ГЕП без лікування, а також на 45 % ( $P<0,001$ ) і 30 % ( $P<0,001$ ) відповідно меншими порівняно з аналогічними даними в щурів із ГЕП, яким вводили неліпосомальну форму пептиду. Показники запалення й ацинарного некрозу тканини ПЗ під впливом ліпосомального даларгіну були на 84 % ( $P<0,001$ ) і 68 % ( $P<0,01$ ) відповідно меншими, ніж аналогічні дані у щурів із ГЕП без лікування, а також на 68 % ( $P<0,01$ ) та 29 % ( $P>0,05$ ) — порівняно з аналогічними даними у щурів із ГЕП, яким вводили неліпосомальну форму пептиду.

Після введення з лікувальною метою щурам із ГЕП блокатора оксиду азоту (20 мг/кг) показники набряку ПЗ у щурів становили (1,94±0,12) балів, що на 30 % менше щодо аналогічних даних у щурів із ГЕП без лікування ( $P<0,05$ ).

Показники геморагії та жирового некрозу тканини ПЗ при цьому дорівнювали (1,77±0,16) і (2,12±0,16) балів, що на 31 % ( $P<0,05$ ) і 28 % ( $P<0,01$ ) відповідно менше порівняно з аналогічними даними в щурів із ГЕП без лікування. Слід зазна-

чити також істотне зменшення за цих умов асцити — у 2,9 рази ( $P<0,001$ ), набряку ПЖ — у 3,4 рази ( $P<0,001$ ), судинних порушень — удвічі ( $P<0,05$ ), проявів запалення — у 7 разів ( $P<0,001$ ) й ацинарного некрозу тканини залози — вдвічі

**Виразність морфологічних змін тканини підшлункової залози щурів із L-аргінін-індукованим ГЕП і його медикаментозною корекцією**

Групи тварин	Патологічні зміни тканини ПЗ щурів, бали, $M \pm m$					
	Набряк	Геморагії підшлункової залози	Жировий некроз підшлункової залози	Запалення	Ацинарний некроз	Судинні порушення
1. Контроль, n=13	—	—	—	—	—	—
2. L-аргінін-індукований ГЕП без лікування, n=17	2,77±0,24*	2,56±0,22*	2,93±0,17*	0,81±0,11*	1,03±0,18*	0,87±0,15*
3. ГЕП + даларгін, n=13	2,06±0,11**	1,83±0,14**	2,37±0,12*	0,41±0,09*	0,79±0,13	0,54±0,15
4. ГЕП + ліпосомальний даларгін, n=13	1,54±0,08** $P_{3-5} < 0,001$	1,00±0,10** $P_{3-5} < 0,001$	1,67±0,09** $P_{3-5} < 0,001$	0,13±0,04** $P_{3-5} < 0,01$	0,56±0,08 $P_{3-5} < 0,05$	0,37±0,05** $P_{3-5} < 0,05$
5. ГЕП + NG-нітро-L-аргінін (10 мг/кг), n=9	2,70±0,23	2,45±0,26	2,87±0,31	0,62±0,09	0,83±0,12	0,66±0,07
6. ГЕП + NG-нітро-L-аргінін (20 мг/кг), n=9	1,94±0,12*	1,77±0,16*	2,12±0,16**	0,12±0,03*	0,50±0,06*	0,44±0,05*

Примітки. \* —  $P < 0,05$  — вірогідні розбіжності порівняно з аналогічними показниками у контрольній групі щурів; \*\* —  $P < 0,001$  — вірогідні розбіжності порівняно з аналогічними показниками, отриманими у щурів із ГЕП без лікування.

( $P < 0,05$ ) щодо аналогічних даних, отриманих у групі щурів із ГЕП без лікування.

Отже, ліпосомальний даларгін впливав на виразність макро- та мікроскопічних ознак ГЕП. Його позитивні ефекти (йдеться про усунення морфологічних ознак запалення тканини ПЗ) були значнішими порівняно з вільним даларгіном ( $P < 0,05$ ) [12]. Ймовірно, що проєктивна дія ліпосомальних форм опіюїдних пептидів спрямована переважно на зменшення інтенсивності процесів запалення паренхіми залози. Проведений нами раніше морфологічний аналіз структури клітин паренхіми ПЗ дозволив зробити висновок, що одним із механізмів вказаної дії ліпосомальних форм опіюїдних пептидів є стабілізація клітинних мембран.

### Висновки

Отримані результати досліджень показують, що перебіг L-аргінін-індукованого ГЕП супроводжується формуванням морфологічних змін у тканині ПЗ, що проявляються, переважно, набряком, геморагіями, жировим некрозом, явищами запалення й ацинарного некрозу тканини залози, а також асцитом. Це підтверджує адекватність використаної на-

ми моделі відповідному клінічному стану. За цих умов виражену лікувальну ефективність мали обидві форми даларгіну. Лікувальна ефективність ліпосомальної форми даларгіну за багатьма тестованими параметрами морфологічних змін тканини підшлункової залози істотно перевищувала таку у неліпосомальної форми пептиду, що підтверджує її високу активність.

Доведено більш виражену лікувальну ефективність ліпосомальної форми даларгіну порівняно з його неліпосомальною, що підтверджує наші припущення щодо доцільності оточення даларгіну ліпосомальною оболонкою з метою подовження тривалості його перебування в кровоносному руслі та підвищення активності цієї речовини.

Вважаємо, що настав час для проведення клінічних дослідів ліпосомальної форми даларгіну. Не менш важливим результатом морфологічних досліджень є виражений лікувальний ефект блокування активності ключового ферменту синтезу оксиду азоту NO-синтази NG-нітро-L-аргініном за умов використаної моделі ГЕП, що свідчить про важливу патогенетичну роль оксиду азоту в

механізмах формування даної моделі ГЕП і про клінічну перспективу застосування блокторів синтезу оксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на гострий панкреатит.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Демидов В. М., Демидов С. М. Роль ендогенного оксиду азоту в патогенезі гострого панкреатиту у щурів // Досягнення біології та медицини. — 2003. — № 2 (2). — С. 16-21.
2. Лобенко А. О., Демидов В. М., Демидов С. М. NO-опосередковані механізми експериментального панкреатиту // Журнал АМН України. — 2002. — Т. 8, № 2. — С. 385-393.
3. Kikuchi Y., Shimosegawa T., Satoh A. The role of nitric oxide in mouse cerulein-induced pancreatitis with and without lipopolysaccharide pretreatment // Pancreas. — 1996. — Vol. 12, N 1. — P. 68-75.
4. Мартюв Ю. Б., Кирковський В. В., Мартюв В. Ю. Острый деструктивный панкреатит: Монографія. — М.: Мед. л-ра, 2001. — 78 с.
5. Suda K., Ogama T., Matsumoto V. Histopathologic and immunohistochemical studies on alcoholic pancreatitis and chronic obstructive pancreatitis // American J. Gastroenterology. — 1990. — Vol. 85, N 3. — P. 271-276.
6. Савельев В. С., Буянов В. М., Огнев Ю. В. Острый панкреатит: Монографія. — М.: Медицина, 1983. — 124 с.
7. Tani S., Otsuki M., Itoh H. Histologic and biochemical alterations in experimental acute pancreatitis induced by supramaximal caerulein stimulation // International Pancreatolgy. — 1987. — Vol. 2, N 2. — P. 337-348.

8. Демидов В. М., Синовець О. А., Кошельник О. Л. Даларгін сприяє покращанню лікування гострого панкреатиту за умов експериментального його відтворення // Матеріали 14-го з'їзду терапевтів України. — К., 1998. — С. 102-103.

9. Czako L., Takacs T., Varga I. S. The pathogenesis of L-arginine-induced acute necrotizing pancreatitis:

Inflammatory mediators and endogenous cholecystokinin // *Physiology* (Paris). — 2000. — Vol. 94. — P. 43-50.

10. Varga I. S., Matkovics B., Czako L. Oxidative stress changes in L-arginine-induced pancreatitis in rats // *Pancreas*. — 1997. — Vol. 14. — P. 355-359.

11. Hughes C. B., Gaber L. W., El-Din A. B. M. Inhibition of TNF- $\alpha$  improves survival in an experimental mo-

del of acute pancreatitis // *The American J. Surgeon*. — 1996. — Vol. 62, N 1. — P. 8-13.

12. Демидов В. М., Демидов С. М., Ціновяз С. В. Ліпосомальні форми даларгіну та сандостатину сприяють розвитку позитивного ефекту за умов експериментального гострого панкреатиту у щурів // *Гастроентерологія*. — 2000. — Вип. 31. — С. 80-87.

УДК 536.31:616.37-002-08

О. Л. Кошельник

**МОРФОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ГОСТРОГО ЗАПАЛЕННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ІЗ L-АРГІНІН-ІНДУКОВАНИМ ПАНКРЕАТИТОМ І ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЮ КОРЕКЦІЄЮ**

Робота присвячена вивченню патологічних змін тканини підшлункової залози у щурів із L-аргінін-індукованим гострим експериментальним панкреатитом, а також морфологічному тестуванню лікувальних ефектів різних форм даларгіну та NG-нітро-L-аргініну за цих умов. Блокування синтезу окису азоту застосуванням NG-нітро-L-аргініну дозозалежно нівелює макро- та мікроскопічні зміни в тканинах ПЗ. Застосування вільної та ліпосомальної форм даларгіну при L-аргінін-індукованому ГЕП також сприяє нормалізації макро- та мікроскопічних змін у тканинах ПЗ. Отримані дані є експериментальним обґрунтуванням можливого клінічного застосування інгібіторів синтезу окису азоту та ліпосомальних форм опіоїдних пептидів із метою лікування гострого панкреатиту.

**Ключові слова:** морфологія, гострий експериментальний панкреатит, лікування.

UDC 536.31:616.37-002-08

O. L. Koshelnik

**MORPHOLOGICAL MARKS OF ACUTE INFLAMMATION IN PANCREAS IN RATS WITH L-ARGININE-INDUCED PANCREATITIS AND AFTER ITS TREATMENT**

The work is dedicated to pathological changes of pancreatic tissues of rats with L-arginine-induced acute experimental pancreatitis and morphological tests of therapeutic effects of different forms of dalargin and NG-nitro-L-arginine. Nitric oxide synthesis blockade by NG-nitro-L-arginine dose-dependently normalizes macro- and microscopic changes in pancreatic tissue. The obtained data indicate that using of free and liposomal forms of dalargin, with therapeutic aims, in conditions of results in processes of macro- and microscopic changes in pancreatic tissue normalization efficacy significantly prevails the same of peptide's free form. This positive effect is the experimental background in clinical use of nitric oxide blocking and liposomal form of dalargin for treatment of acute pancreatitis.

**Key words:** morphology, acute experimental pancreatitis, treatment.

УДК 616.12-008.46-036.12-07

Н. Г. Малюкова, канд. мед. наук

## **ВПЛИВ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРКОВОЗАЛОЗНОЇ СИСТЕМИ НА СТАН СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ, ЗУМОВЛЕНІЙ ШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

*Запорізька медична академія післядипломної освіти*

Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозна система (ГГНС) відіграє важливу роль у синхронізованні взаємовпливів внутрішнього і зовнішнього середовищ організму та розвитку стрес-агенції [1]. Значні структурно-функціональні (морфологічні та біохімічні) зміни нейроцитів гіпоталамуса і гіпокампа, зумовлені розладом ліпідного та фосфоліпідного обміну при

ішемічній хворобі серця (ІХС), можуть призводити до розвитку летальних серцевих аритмій [2]. При гострому коронарному синдромі виявлено вірогідне підвищення концентрації адренкортикотропного гормону (АКТГ) і кортизолу (К) [3]. Незважаючи на роль ГГНС у підтримці гомеостатичної рівноваги, вивчення її взаємозв'язку зі станом системної гемодинаміки при хронічній сер-

цевій недостатності (ХСН), за даними доступної літератури, не здійснювалося.

**Мета** даного дослідження: вивчити вплив ГГНС системи на стан системної гемодинаміки при ХСН, зумовленій ІХС.

**Матеріали та методи дослідження**

Досліджено 62 хворих на ХСН, зумовлену ІХС, у тому числі з I стадією — 21, із ІА

стадією — 27, із ПБ–ІІІ стадією — 14 пацієнтів. У сироватці крові з використанням наборів для радіоімуноаналізу “CIS bio international” і «Стерон-К-125 І-М» виявлено вміст АКТГ і К. За допомогою методу тетраполярної реоплетизмографії визначено ударний об’єм (УО) серця і периферичного кровообігу в черевній порожнині (ЧП), гомілці (Г) та пальці (П), питомі об’єми крові (пит. ОК) або рідини у вказаних судинних басейнах, загальний периферичний судинний опір (ЗПСО), тривалість періодів напруження (ПН) і вигнання (ПВ) з виділенням фаз асинхронного (ФАС) й ізометричного скорочення (ФІС), швидкого (ФШВ) і сповільненого (ФСВ) вигнання, реографічний систолічний (РСІ) і діастолічний (РДІ) індекси, ди-

критичний індекс (ДІ), часовий показник судинного тону (ЧПСТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС) і середній динамічний тиск (СДТ). Дані оброблені статистично комп’ютерною програмою “Microsoft Excel for Windows 2000”.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено, що у хворих на ХСН, зумовлену ІХС, різною є концентрація АКТГ і К, що дозволило виділити осіб із рівнем АКТГ і К, вищим за дані здорових осіб, а також у межах і нижче даних контролю. Серед хворих на ХСН І стадії підвищений рівень АКТГ встановлений у 12 осіб, К — у 14, нормальний і знижений вміст АКТГ — у 9, К — у 7; ІІА стадії — відповідно у 18 і 21, 9 і 6; ІІБ — ІІІ стадії — у 5 і 7, 9 і 7. Отже, у біль-

шості хворих на ХСН І стадії визначався підвищений рівень показників ГГНС, із прогресуванням ХСН до ІІА стадії відбувалося зростання питомої ваги хворих із підвищеним рівнем гормонів, проте ХСН ІІБ–ІІІ стадії характеризувалась однаковим числом хворих із підвищеним і нормальним (зниженим) рівнем К, а у двох третин обстежених — показником АКТГ нижчим або в межах контролю. Очевидно, наявність у більшості хворих на ХСН І і ІІА стадій підвищеного рівня АКТГ і К відбиває напруження ГГНС в умовах виникнення і прогресування ХСН. Зміна пропорції числа хворих із різною концентрацією гормонів при ХСН ІІБ–ІІІ стадії характеризує виснаження в більшості з них осі ГГКН в умовах тяжкої декомпенсації кровообігу.

Таблиця 1

Стан гемодинаміки залежно від рівня АКТГ і К при ХСН І стадії

Показник	Контроль	Рівень відносно даних контролю			
		АКТГ		К	
		≤	>	≤	>
АКТГ, пг/мл	57,3±7,6	42,9±7,3	101,3±4,0* **	43,2±8,3	84,6±10,9**
К, пг/мл	276,9±70,9	340,8±153,8	674,8±78,2*	246,5±28,7	718,2±43,1* **
ЧСС, уд./хв	67,9±2,0	66,0±7,7	67,8±5,1	75,3±4,5	70,8±4,3
УО серця, мл	80,8±1,5	59,9±8,0*	44,6±5,1*	46,6±6,0*	51,3±4,1*
УО ЧП, мл	32,2±0,6	30,2±5,7	39,2±8,9	39,4±6,6	38,5±5,3
УО Г, мл	6,0±0,1	2,40±0,08*	3,8±0,6* **	3,7±0,7*	2,8±0,5*
УО П, мл	0,19±0,05	0,26±0,14	0,10±0,03	0,45±0,21	0,24±0,07
Пит. ОК (рідини), мл/100 г тканини					
ГК	8,0±0,1	4,4±0,7*	4,0±1,2*	4,2±0,5*	5,0±0,6*
ЧП	9,2±0,5	12,4±2,2	14,4±1,4*	10,8±1,8	12,5±1,5*
Г	5,4±0,1	5,1±0,3	11,3±2,9* **	4,2±0,9	5,9±1,7
П	5,2±0,1	4,7±1,4*	3,0±0,5*	3,8±0,4*	3,5±0,5*
СДТ, мм рт. ст.	87,3±9,5	94,4±0,9	91,5±4,4	95,7±1,1	93,5±2,2
ЗПСО, д·с·см <sup>-3</sup>	1950±590	2266±282	4191±1087	3950±483*	3081±486
РСІ, Ом/Ом	1,61±0,22	1,7±0,4	2,10±0,46	1,69±0,24	3,0±1,0
РДІ, %	55,0±5,0	57,5±1,7	63,3±12,0	49,2±5,0	57,1±6,0
ДІ, %	45,0±5,0	60,0±3,5*	54,0±12,8	51,7±6,4	53,5±6,2
ЧПСТ, с/с	0,89±0,04	1,10±0,07*	0,85±0,17	1,24±0,29	0,81±0,09
ПН, с	0,086±0,026	0,13±0,02	0,13±0,02	0,18±0,02*	0,13±0,01
ФАС, с	0,055±0,015	0,040±0,005	0,045±0,012	0,10±0,02	0,05±0,01**
ФІС, с	0,035±0,015	0,09±0,02*	0,087±0,030	0,08±0,02	0,08±0,02
ПВ, с	0,250±0,045	0,32±0,05*	0,320±0,036*	0,27±0,02*	0,31±0,01*
ФШВ, с	0,075±0,015	0,10±0,02	0,105±0,014	0,11±0,01	0,10±0,01
ФСВ, с	0,19±0,04	0,22±0,02	0,22±0,02	0,17±0,02	0,21±0,01

Примітка. У табл. 1, 2 і 3: відмінності вірогідні: \* — стосовно контролю; \*\* — стосовно хворих із нормальним або зниженим рівнем гормону.

Як видно з наведеної табл. 1, при ХСН І стадії той або інший рівень К супроводжується вірогідними змінами АКТГ, але залежно від концентрації АКТГ розбіжності вмісту К невірогідні. Імовірно, даний факт свідчить про синхронізованість і погодженість ГГНС у підтримці компенсації кровообігу (однонаправленість зрушень К і АКТГ) на початкових етапах ХСН, підвищення активності ГГНС як елемента реакції на стрес, що дозволяє утримувати гомеостаз на необхідному рівні. Разом із тим, розбіжності вірогідності змін концентрації АКТГ і К указують на те, що стимуляція К здійснюється не тільки центральними механізмами. Підтвердженням цьому є зміни системної гемодинаміки, що спостерігаються при нормаль-

ному і низькому рівні АКТГ, — УО вищий на противагу гемодинамічним зрушенням залежно від вмісту К. Якщо АКТГ впливає і на центральну (розбіжності УО, пит. ОК, ФАС) і на периферичну (відмінності УО і пит. ОК Г, ЗПСО) гемодинаміку, то К більше діє на центральну (розбіжності УО, пит. ОК, ФАС), ніж на периферичну гемодинаміку, разом із тим впливаючи і на показники судинного тонуусу. Останнє, імовірно, характеризує присутність певних рецепторів у судинах і різні компенсаторні можливості системи в окремих індивідуумів.

Прогресування ХСН до ІІА стадії (табл. 2) при високому рівні АКТГ супроводжується вірогідним зростанням К. Разом із тим, залежно від концентрації К зміни АКТГ неістотні

й характеризуються невірогідно підвищеним щодо контролю вмістом цього гормону. Встановлені у хворих із різною величиною К показники АКТГ на тому ж підвищеному рівні, імовірно, свідчать про роль центральних механізмів у прогресуванні ХСН до ІІА стадії й існування у хворих на ХСН із цією тяжкістю захворювання принципу зворотного зв'язку функціонування ГГНС. Незважаючи на підвищену секрецію АКТГ, в одних хворих надниркові залози відповідають збільшенням продукції К, у деяких — ні, що, мабуть, показує участь інших нейроендокринних систем у регуляції секреції К. Наявність при підвищеній концентрації К гемодинамічних показників, рівень яких ближчий до норми, ніж при нормальному і зниженому

Таблиця 2

Стан гемодинаміки залежно від рівня АКТГ і К при ХСН ІІА стадії

Показник	Контроль	Рівень відносно даних контролю			
		АКТГ		К	
		≤	>	≤	>
АКТГ, пг/мл	57,3±7,6	36,9±9,7	94,8±3,4* **	79,8±11,5	83,8±9,1*
К, пг/мл	276,9±70,9	498,0±127,1	621,8±56,9*	288,9±29,0	699,3±52,9* **
ЧСС, уд./хв	67,9±2,0	60,0±8,1	75,3±4,2	71,2±7,6	74,4±4,5
УО серця, мл	80,8±1,5	45,2±2,2*	42,5±4,2*	37,9±3,5*	44,3±4,6*
УО ЧП, мл	32,2±0,6	16,5±5,1*	54,8±21,5	29,1±4,9	56,8±24,6
УО Г, мл	6,0±0,1	3,9±1,4	4,7±0,6*	4,7±1,5	4,6±0,6*
УО П, мл	0,19±0,05	0,18±0,06	0,21±0,04	0,11±0,03	0,24±0,04**
Пит. ОК (рідини), мл/100 г тканини					
ГК	8,0±0,1	4,8±0,8*	3,8±0,3*	4,2±0,5*	3,9±0,3*
ЧП	9,2±0,5	14,2±2,3*	10,8±1,1	12,4±1,8	10,9±1,2
Г	5,4±0,1	4,8±1,4	5,5±0,8	8,3±2,2	4,6±0,6
П	5,2±0,1	3,7±0,3*	2,9±0,3*	3,0±0,4*	3,1±0,4*
СДТ, мм рт. ст.	87,3±9,5	98,3±8,5	97,9±2,5	100,3±5,1	97,2±2,8
ЗПСО, д·с·см <sup>-3</sup>	1950±590	1929±128	2858±394**	2259±246	2961±488
РСІ, Ом/Ом	1,61±0,22	2,3±0,4	1,30±0,07**	1,6±0,5	1,4±0,1
РДІ, %	55,0±5,0	54,6±6,0	53,6±3,4	69,4±2,3*	49,4±3,2**
ДІ, %	45,0±5,0	54,6±6,0	47,6±4,5	60,4±12,4	45,2±3,4
ЧПСТ, с/с	0,89±0,04	1,25±0,49	0,96±0,16	1,32±0,41	0,91±0,15
ПН, с	0,086±0,026	0,12±0,04	0,150±0,008*	0,15±0,01*	0,14±0,01*
ФАС, с	0,055±0,015	0,09±0,03	0,060±0,008	0,07±0,01	0,06±0,01
ФІС, с	0,035±0,015	0,030±0,007	0,08±0,01* **	0,09±0,01*	0,07±0,01
ПВ, с	0,250±0,045	0,30±0,02*	0,28±0,01*	0,25±0,02*	0,29±0,01*
ФШВ, с	0,075±0,015	0,110±0,004	0,080±0,006	0,09±0,01	0,09±0,01
ФСВ, с	0,19±0,04	0,190±0,004	0,19±0,01	0,16±0,01	0,21±0,01**

Стан гемодинаміки залежно від рівня АКТГ і К при ХСН ІІБ–ІІІ стадії

Показник	Контроль	Рівень відносно даних контролю			
		АКТГ		К	
		≤	>	≤	>
АКТГ, пг/мл	57,3±7,6	43,2±7,3	117,6±14,2* **	70,1±19,2	78,9±23,4
К, пг/мл	276,9±70,9	502,8±125,6	477,3±190,2	217,6±36,0	843,8±141,1* **
ЧСС, уд./хв	67,9±2,0	70,3±8,1	81,5±2,4*	74,3±4,4	66,5±2,1
УО серця, мл	80,8±1,5	34,1±2,5*	21,1±3,2* **	29,4±8,1*	35,9±7,3*
УО ЧП, мл	32,2±0,6	26,3±12,5	15,6±5,9*	31,0±9,1	35,6±6,9
УО Г, мл	6,0±0,1	0,8±0,3*	1,9±0,8*	2,5±0,6*	3,9±2,1
УО П, мл	0,19±0,05	0,17±0,05	0,22±0,12	0,15±0,03	0,12±0,01
Пит. ОК (рідини), мл/100 г тканини					
ГК	8,0±0,1	2,1±0,3*	5,3±1,9	2,9±0,2*	3,5±0,8*
ЧП	9,2±0,5	6,3±2,3	6,6±0,7*	10,5±2,9	8,9±2,0
Г	5,4±0,1	3,7±1,8	6,0±2,3	5,1±1,4	8,9±5,9
П	5,2±0,1	2,9±0,2*	3,7±0,3*	3,5±0,3*	3,0±0,8*
СДТ, мм рт. ст.	87,3±9,5	85,8±5,4	91,6±3,5	94,7±2,0	108,2±7,8
ЗПСО, д·с·см <sup>-3</sup>	1950±590	2627±234	5991±1407* **	4788±879	3789±865
РСІ, Ом/Ом	1,61±0,22	1,4±0,3	1,20±0,04	1,5±0,2	1,0±0,2
РДІ, %	55,0±5,0	85,0±11,2*	64,7±4,6	51,0±11,2	50,3±30,5
ДІ, %	45,0±5,0	71,5±4,0*	54,6±2,5	37,5±13,4	30,0±18,4
ЧПСТ, с/с	0,89±0,04	0,55±0,26*	0,75±0,14	0,65±0,10	0,61±0,09*
ПН, с	0,086±0,026	0,18±0,07	0,15±0,03	0,13±0,03	0,12±0,02
ФАС, с	0,055±0,015	0,12±0,07	0,08±0,01	0,11±0,04	0,05±0,01
ФІС, с	0,035±0,015	0,060±0,003	0,07±0,02	0,17±0,01	0,07±0,01
ПВ, с	0,250±0,045	0,30±0,05*	0,28±0,01*	0,27±0,03	0,24±0,01*
ФШВ, с	0,075±0,015	0,110±0,007*	0,13±0,03	0,13±0,03	0,09±0,01
ФСВ, с	0,19±0,04	0,190±0,006	0,15±0,02	0,20±0,01	0,15±0,01

вмісті К, указує на функціональні можливості організму, що зберігаються, та їхню реалізацію під впливом ГГНС (переважно наднирковозалозної ланки). Привертає увагу те, що при нормальній і субнормальній концентрації АКТГ спостерігається найбільш низька ЧСС (це, імовірно, характеризує одночасний вплив парасимпатичної нервової системи, центри якої також знаходяться в ядрах гіпоталамуса) і нормальний ЗПСО. При цьому високий рівень АКТГ супроводжується вірогідним підвищенням К і, ймовірно, більш високими, ніж при низькій концентрації АКТГ, ЗПСО, ФІС, і зменшеним РСІ. Одночасна відсутність у хворих на ХСН ІІА стадії (залежно від концентрації К) розбіжностей між показниками ЗПСО, ФІС і РСІ

свідчать про те, що розбіжності гемодинамічних показників зумовлені рівнем АКТГ. Очевидно, існуючі гормональні рецептори у серці визначають місце дії гормону, зміну РСІ, ФІС і, внаслідок цього, ЗПСО. Останнє також є доказом значення АКТГ для лабільності кровообігу, що вказує на участь передньої частки гіпофіза у патогенезі ХСН (центрального механізму формування нейрогуморального стану при цьому захворюванні).

Відсутність при ХСН ІІБ–ІІІ стадії (табл. 3) змін вмісту К (АКТГ) залежно від рівня АКТГ (К) свідчить про дисбаланс і дисоціацію ГГНС в умовах тяжкої декомпенсації. Вірогідні більш високий ЗПСО і низький УО серця, що виявляється при підвищеній концентрації АКТГ, порівняно з

його нормальним і низьким вмістом, на наш погляд, указують на імовірну роль АКТГ у погіршанні перебігу захворювання і появі рефрактерної ХСН.

Отже, результати отриманих досліджень свідчать про пряму або опосередковану через інші нейрогуморальні системи [4] роль ГГНС і кожного її компонента на тому або іншому етапі розвитку ХСН.

### Висновки

1. Наявність різного рівня функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи та залежні від нього зміни показників системної гемодинаміки характеризують роль цієї системи в розвитку хронічної серцевої недостатності.

2. Розбіжності між станом регіональної гемодинаміки від-

повідно до вмісту адренкортикотропного гормону та кортизолу вказують на ймовірне місце дії гормонів і наявність специфічних рецепторів у тих або інших судинних басейнах.

3. Лабільність і тяжкість хронічної серцевої недостатності зумовлені, в тому числі, й центральними механізмами — функ-

ціонуванням гіпоталамуса і передньої частки гіпофіза.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Кэттайл В. М., Арки Р. А.* Патфизиология эндокринной системы. СПб.; М.: Нев. Диалект; Изд-во БИНОМ, 2001. — 336 с.

2. *Калишкин М. Н., Дубровин И. А., Челноков В. С.* Структурно-метаболические основы центральных механиз-

мов внезапной сердечной смерти // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 4. — С. 30-33.

3. *Слаба Н. А.* Гормональный гомеостаз при остром коронарном синдроме // Львів. мед. часопис. — 2004. — Т. 10, № 3-4. — С. 22-29.

4. *Ольбинская Л. И., Сизова Ж. М.* Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. — М.: Изд. дом «Русский врач», 2002. — 112 с.

УДК 616.12-008.46-036.12-07

Н. Г. Малокова

**ВПЛИВ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРКОВОЗАЛОЗНОЇ СИСТЕМИ НА СТАН СИСТЕМОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ, ЗУМОВЛЕНІЙ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

На підставі дослідження 62 хворих виявлено різний рівень функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи і залежні від нього зміни показників системної гемодинаміки, що характеризує роль цієї системи в розвитку хронічної серцевої недостатності. Залежність між станом регіонарної гемодинаміки та вмістом адренкортикотропного гормону і кортизолу вказує на ймовірне місце дії гормонів і наявність специфічних рецепторів у тих або інших судинних басейнах. Лабільність і тяжкість серцевої недостатності зумовлені, в тому числі, й центральними механізмами — функціонуванням гіпоталамуса і передньої частки гіпофіза.

**Ключові слова:** гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозна система, гемодинаміка, хронічна серцева недостатність.

UDC 616.12-008.46-036.12-07

N. G. Malyukova

**INFLUENCE OF HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAL-ADRENAL SYSTEM ON CONDITION OF SYSTEMIC HEMODYNAMICS AT CHRONIC HEART FAILURE CAUSED BY ISCHEMIC HEART DISEASE**

On the basis of examination of 62 patients it is revealed the different level of functioning of hypothalamo-hypophysial-adrenal system and depending on it hemodynamics systemic parameters changes, that characterizes the role of this system in chronic heart failure development. Interdependence between a condition of regional hemodynamics and a level of adrenocorticotrophic hormone and hydrocortisone is indicative of hormones action and on presence of specific receptors in those or other vascular pools. Lability and severity of heart failure are caused by the central mechanisms including — functioning hypothalamus and the anterior part of hypophysis.

**Key words:** systems hypothalamus-hypophysis-adrenal cortex, hemodynamics, chronic heart failure.

УДК 616.12-008.3

Мохамед Хассан Мохамед Сид Ахмед,  
Т. А. Лозовая

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

Сумской государственной университет

Фибрилляция предсердий (ФП) — это наиболее частая и устойчивая аритмия, с которой приходится сталкиваться клиницистам. Встречается примерно в 10 раз чаще, чем остальные виды наджелудочковых тахиаритмий, и ассоциируется с приблизительно двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием ин-

сульта и прогрессированием сердечной недостаточности (СН) [1].

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) гемодинамические эффекты ФП связаны с уменьшением коронарного кровотока вследствие тахисистолии и укорочения диастолы, электрическим и структурным ремоделированием миокарда, что приводит

к увеличению функционального класса (ФК) СН, ухудшению прогноза и качества жизни таких больных.

Контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) позволяет значительно уменьшить выраженность нарушений гемодинамики, однако при этом сохраняется повышенный риск тромбоэмболий — примерно 5 % в год. Полностью симпто-

мы аритмии и риск тромбоэмболий при ФП исчезают только после восстановления синусового ритма (СР) [2; 3].

На сегодняшний день антиаритмическая терапия, применяемая у пациентов с ИБС и направленная на предупреждение внезапной смерти, ограничена применением  $\beta$ -адреноблокаторов и амиодарона. Подобная комбинация потенциально способна повысить антиаритмический эффект и усилить антифибрилляторное действие при минимизации риска развития проаритмических осложнений. Всегда считалось, что такое сочетание препаратов необходимо применять с осторожностью. Однако результаты исследований CIBIS и CIBIS II продемонстрировали, что сочетанное применение амиодарона с  $\beta$ -адреноблокаторами в лечении ХСН эффективнее, чем использование каждого из этих препаратов в отдельности, не сопровождается увеличением количества побочных реакций и приводит к регрессу признаков СН [4; 5].

На современном этапе многочисленными исследованиями доказана причастность иммунной системы к патогенезу СН [6; 7]. Иммунная активация реагирует на любое стрессовое воздействие, в том числе на ишемию и гемодинамическую перегрузку, то есть факторы, которые становятся причиной развития СН [8]. Учитывая большую клиническую и гемодинамическую значимость пароксизмальной и персистирующей ФП в развитии СН у пациентов с ИБС, важным вопросом патогенеза является заинтересованность иммунной системы в развитии пароксизмов и прогрессирования аритмии у данного контингента больных.

**Цель работы:** изучить показатели клеточного, гуморального и цитокинового звена иммунитета, а также влияние комбинированной терапии амио-

дароном и  $\beta$ -адреноблокаторами на длительность сохранения СР и параметры внутрисердечной гемодинамики у пациентов с пароксизмами ФП при ИБС.

#### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 43 пациента: 23 (53 %) мужчин и 20 (47 %) женщин — с пароксизмальной и персистирующей формами ФП при ИБС и признаками СН I–IV (ФК) по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Средний возраст больных составил  $(58,4 \pm 3,8)$  лет, длительность ИБС —  $(7,8 \pm 1,6)$  лет.

Диагноз ИБС устанавливали на основании данных анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Верификацию пароксизмальной и персистирующей форм ФП проводили в соответствии с рекомендациями Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Украинского научного общества кардиологов [9].

Обследуемые пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошел 21 больной с диффузным, постинфарктным (3 чел.) кардиосклерозом и стабильной стенокардией II–III ФК по Канадской классификации; во 2-ю группу — 22 пациента с прогрессирующей стенокардией (12 чел.) и острым инфарктом миокарда (10 чел.). Сочетание ИБС с артериальной гипертензией выявлялось у 20 (95,2 %) больных 1-й группы и у 20 (90,9 %) пациентов 2-й.

Необходимость в восстановлении СР у пациентов с пароксизмами ФП продиктована наличием приступов стенокардии, расстройствами гемодинамики, острой левожелудочковой недостаточностью и собственно тахикардией, осложняющими течение как стабильных форм ИБС, так и острого коронарного синдрома (ОКС).

Все обследуемые больные получили терапию, включающую  $\beta$ -адреноблокаторы, антикоагулянты, дезагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), при необходимости — антиангинальные средства. С целью повышения антиаритмического эффекта использовался амиодарон в дозах, оговоренных Рабочей группой по нарушениям сердечного ритма Украинского научного общества кардиологов, с одновременным титрованием доз  $\beta$ -адреноблокаторов. Стационарный этап лечения —  $(16,0 \pm 2,8)$  сут.

В контрольную группу вошли 20 больных ИБС без нарушений сердечного ритма, сопоставимые по возрасту, полу и длительности ИБС.

Пациентов с активным воспалительным процессом, онкологическими заболеваниями, нарушениями иммунного статуса и со сниженной фракцией выброса (менее 45 %) в исследование не включили.

Лабораторное иммунологическое обследование состояло из определения в сыворотке крови: а) показателей клеточного иммунитета — абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов (Е-РОК), их фракций — теофиллинчувствительных (Т-ТФЧ, Т-супрессоры) и теофиллинустойчивых (Т-ТФУ, Т-хелперы); В-лимфоцитов (ЕАС-РОК); фагоцитарной активности клеток крови — по фагоцитарному индексу (ФИ) и тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест); б) гуморального иммунитета — содержание иммуноглобулинов (Ig) классов G, M, A методом простой радиальной иммунодиффузии (по Манчини); в) концентрации противовоспалительного интерлейкина-8 (ИЛ-8) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «Укрмедсервис» (Донецк). Иммунологические ис-



следования проведены при развитии пароксизма и после восстановления синусового ритма.

Показатели внутрисердечной гемодинамики измерены на аппарате Envisor HD фирмы Phillips. Оценены следующие эхокардиографические параметры: диаметр левого предсердия (ЛП), конечный диастолический (КДР) и конечный систолический размеры (КСР) левого желудочка (ЛЖ). По методике Simpson вычислили конечный систолический (КСО) и конечный диастолический (КДО) объемы, ударный объем и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью доплеровского исследования трансмитрального кровотока (ТМК) с определением максимальных скоростей пиков Е и А, соотношения Е/А, времени замедления скорости раннего диастолического наполнения и времени изоволюмического расслабления. Эхокардиоскопию провели после купирования пароксизма ФП во время лечения в стационаре и через 5,5–6 мес.

Полученные результаты обработаны на персональном компьютере методом вариационной статистики. Для оценки

достоверности использован t-критерий Стьюдента и показатель достоверности Р (Р<0,05).

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты, характеризующие иммунный статус обследуемых пациентов, приведены в табл. 1.

Показатели иммунограммы пациентов с пароксизмами ФП при ИБС характеризуются достоверным снижением абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов и их фракций (Т-хелперов и Т-супрессоров) как при стабильных формах ИБС, так и при ОКС. Отмечается статистически значимое увеличение содержания В-лимфоцитов, концентраций IgA, IgG в общей группе и IgM — при ОКС, а также параметров, характеризующих фагоцитоз (ФИ, НСТ-тест). После восстановления СР показатели клеточного иммунитета не имеют достоверной разницы с контрольной группой. В целом можно констатировать, что у данной категории больных имеются сдвиги как в Т- и В-звеньях иммунитета, так и в показателях фагоцитоза [10].

Полученные данные свидетельствуют о достоверном повышении концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-8 в общей группе обследуемых больных по сравнению с контролем. После восстановления СР наблюдается депрессия сывороточной активности ИЛ-8 и уровней IgA и IgG как в 1-й, так и во 2-й группах, причем у пациентов со стабильным течением ИБС различий с контролем не выявлялось, что указывает на подавление аутоиммунного и цитокинового ответов после купирования пароксизма. Статистически достоверная разница в показателях уровня ИЛ-8, IgA и IgG между двумя обследуемыми группами во время пароксизма и между 2-й группой и контролем после восстановления СР подтверждает важную роль системного воспаления при остром коронарном синдроме, что перекликается с результатами других научных исследований [11; 12].

Структурно-функциональные показатели левого желудочка после купирования пароксизма характеризуются достоверным увеличением КДР, КСР, КДО и КСО в обеих группах обследуемых по срав-

Таблица 1

Показатели иммунного статуса пациентов с пароксизмами фибрилляций предсердий при ишемической болезни сердца, М±m

Показатель	Группа контроля, n=20	Стабильные формы ИБС, n=21		ОКС, n=22	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup>	2,38±0,12	2,07±0,16	2,32±0,14	1,94±0,15*	2,01±0,14
Е-РОК, %	51,40±2,13	45,70±1,47*	48,1±1,1	40,20±1,31*	44,10±0,16#
Е-РОК, ×10 <sup>9</sup>	1,32±0,14	0,92±0,07*	1,19±1,10	0,72±0,18*	0,89±0,19
Т-ТФУ, ×10 <sup>9</sup>	0,78±0,09	0,53±0,05*	0,71±0,09	0,46±0,07*	0,50±0,06
Т-ТФЧ, ×10 <sup>9</sup>	0,59±0,07	0,39±0,04*	0,51±0,09	0,30±0,08*	0,47±0,08
ЕАС-РОК, ×10 <sup>9</sup>	0,52±0,08	0,75±0,05*	0,64±0,09	0,98±0,04*	0,79±0,07#
ФИ, %	34,20±5,12	50,55±3,73*	41,20±1,23#	59,40±4,32*	49,20±2,16#
НТС-тест, %	14,0±3,4	26,70±3,12*	18,4±2,7	33,6±4,1*	28,4±3,9
IgA, мг/мл	2,96±0,20	3,98±0,19*	3,12±0,21#	4,97±0,16*	4,04±0,23#
IgG, мг/мл	11,86±0,04	12,9±0,9*	12,10±0,19#	14,05±0,31	13,20±0,12#
IgM, мг/мл	1,37±0,10	1,59±0,17	1,39±0,21	1,78±0,21*	1,43±0,10#
ИЛ-8, пг/мл	36,79±0,08	48,19±1,29*	48,76±1,19	58,23±0,80*	52,19±0,80#

Примечание. Показатели достоверны: \* — по сравнению с контролем (Р<0,05); # — в группах после восстановления ритма в процессе лечения (Р<0,05).

нению с контролем. Диастолическая дисфункция миокарда выявилась у всех пациентов, причем нарушение релаксации определяется у 17 (81 %) больных 1-й группы и у 17 (77,3 %) — 2-й. Псевдонормальный тип ТМК как эквивалент более тяжелого прогноза регистрируется у 4 (19 %) пациентов 1-й группы и у 5 (22,7 %) — 2-й. Диастолической дисфункции миокарда сопутствует гипертрофия ЛЖ и постинфарктное ремоделирование, сопровождающиеся гипертрофией межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, увеличением камер сердца (табл. 2).

Под влиянием проведенной терапии, включающей комбинацию  $\beta$ -адреноблокаторов с амиодароном, длительность сохранения СР составила (4,5 $\pm$ 0,9) мес. Вследствие уменьшения числа пароксизмов и нормализации частоты сер-

дечных сокращений повышается коронарный резерв миокарда, удлиняется фаза диастолы и улучшается сократительная активность ЛЖ, что приводит к улучшению параметров внутрисердечной гемодинамики, уменьшению выраженности признаков СН, что нашло подтверждение в нашем исследовании [13].

После завершения периода наблюдения структурно-функциональные показатели сердца характеризуются статистически значимой положительной динамикой, заключающейся в уменьшении КСР ( $P_1 < 0,05$ ;  $P_2 < 0,01$ ), КДР ( $P_1 < 0,05$ ;  $P_2 < 0,01$ ), КСО ( $P_1 < 0,01$ ;  $P_2 < 0,05$ ), КДО ( $P_1 < 0,05$ ;  $P_2 < 0,05$ ) и увеличении ФВ на 5,7 % в 1-й группе и на 4,1 % — во 2-й (см. табл. 2).

При анализе показателей ТМК под влиянием проводимой терапии происходит улучшение параметров диастоли-

ческой функции ЛЖ, что проявляется в достоверном увеличении пика Е ( $P_1 < 0,05$ ;  $P_2 < 0,05$ ) и уменьшении пика А ( $P_1 < 0,05$ ;  $P_2 < 0,05$ ) при гипертрофическом типе ТМК. У пациентов с псевдонормальным типом диастолической дисфункции миокарда ЛЖ отмечается статистически значимое уменьшение пика Е ( $P < 0,001$ ) и увеличение предсердной фракции — пика А ( $P < 0,05$ ), что можно расценить как положительную динамику — тенденцию к переходу к гипертрофическому типу ТМК (табл. 3).

### Выводы

1. У пациентов с пароксизмами ФП при ИБС показатели иммунного статуса характеризуются уменьшением абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов за счет субпопуляций Т-хелперов

Таблица 2

Показатели внутрисердечной гемодинамики пациентов с фибрилляцией предсердий при ишемической болезни сердца в динамике лечения амиодароном с  $\beta$ -адреноблокаторами, М $\pm$ м

Показатель	Группа контроля, n=20	Стабильные формы ИБС, n=21		ОКС, n=22	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЛП, см	3,82 $\pm$ 1,10	4,56 $\pm$ 0,13	4,28 $\pm$ 0,14	4,62 $\pm$ 0,11	4,34 $\pm$ 0,09
КСР, см	3,21 $\pm$ 0,10	3,69 $\pm$ 0,12*	3,35 $\pm$ 0,11#	4,06 $\pm$ 0,10*	3,70 $\pm$ 0,07#
КДР, см	4,98 $\pm$ 0,10	5,63 $\pm$ 0,14*	5,28 $\pm$ 0,10#	5,73 $\pm$ 0,12*	5,36 $\pm$ 0,10#
КДО, мл	141,9 $\pm$ 4,2	156,2 $\pm$ 1,6*	149,60 $\pm$ 1,84#	162,7 $\pm$ 2,3*	156,6 $\pm$ 1,9**
КСО, мл	60,6 $\pm$ 3,1	67,07 $\pm$ 1,68	60,20 $\pm$ 1,88#	73,5 $\pm$ 1,1*	67,2 $\pm$ 2,1#
ФВ, %	58,9 $\pm$ 1,3	56,70 $\pm$ 1,25	59,80 $\pm$ 1,38	54,94 $\pm$ 1,13	57,2 $\pm$ 1,1

Примечание. Показатели достоверны: \* — по сравнению с контролем ( $P < 0,01$ ); # — в группах после восстановления ритма в процессе лечения ( $P < 0,05$ ).

Таблица 3

Динамика показателей диастолической функции левого желудочка в процессе лечения, М $\pm$ м

Тип диастолической дисфункции	Показатель	Стабильные формы ИБС, n=21		ОКС, n=22	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гипертрофический, n=17	E <sub>max</sub> , см/с	55,90 $\pm$ 1,35	59,8 $\pm$ 1,1#	56,50 $\pm$ 1,28	60,20 $\pm$ 1,19#
	A <sub>max</sub> , см/с	59,80 $\pm$ 1,39	54,4 $\pm$ 2,2#	62,70 $\pm$ 1,35	57,90 $\pm$ 1,24#
	E/A	0,93 $\pm$ 0,16	1,09 $\pm$ 1,60	0,90 $\pm$ 0,19	1,03 $\pm$ 0,10
Рестриктивный		n=4	n=4	n=5	n=5
	E <sub>max</sub> , см/с	67,1 $\pm$ 0,2	65,3 $\pm$ 0,2#	68,4 $\pm$ 0,4	66,8 $\pm$ 0,3#
	A <sub>max</sub> , см/с	28,7 $\pm$ 0,3	34,20 $\pm$ 0,26#	27,6 $\pm$ 0,5	31,9 $\pm$ 0,4#
	E/A	2,36 $\pm$ 0,60	2,01 $\pm$ 0,40	2,47 $\pm$ 0,30	2,09 $\pm$ 0,50

Примечание. # — достоверность между показателями в группах в динамике лечения ( $P < 0,05$ ).

и Т-супрессоров, а также увеличением относительного содержания В-лимфоцитов, показателей фагоцитоза.

2. У больных со стабильными формами ИБС и при остром коронарном синдроме наблюдается повышение уровней IgA и IgG и провоспалительного цитокина ИЛ-8 в момент развития пароксизма и достоверное снижение их концентраций после восстановления синусового ритма.

3. У пациентов с острым коронарным синдромом наблюдается экспрессия IgM при развитии пароксизма ФП с достоверным снижением концентрации в процессе восстановления ритма и стабилизации течения ИБС.

4. Повышение концентраций ИЛ-8, IgA и IgG может свидетельствовать о роли аутоиммунного механизма в процессе инициации пароксизмов ФП у больных ИБС.

5. Структурно-функциональные показатели сердца у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП при ИБС характеризуются нарушением диастолической и систолической функций ЛЖ.

6. Под влиянием проводимой терапии комбинацией β-адреноблокаторов и амиодаро-

на выявлена отчетливая, статистически значимая по ряду показателей положительная динамика систолической и диастолической функции левого желудочка.

Доказанная в исследовании эффективность сочетанного действия антиаритмиков позволяет оптимизировать лечение больных с пароксизмами ФП при ИБС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Wolf P. A., Abbot R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study // *Stroke*. — 1991. — Vol. 22. — P. 983-988.
2. Belknap S. Rate and rhythm control showed similar symptom improvement in atrial fibrillation // *Evid. Based Med.* — 2001. — Vol. 6. — P. 113.
3. Стратегія лікування персистоючої фібриляції передсердь. За матеріалами 24-го конгресу Європейського кардіологічного товариства, Берлін, 2002 // *Укр. кардіол. журнал*. — 2003. — № 1. — С. 144-146.
4. Беленков Ю. И., Мареев В. Ю. Хроническая сердечная недостаточность. — М.: Media Medica, 2000. — 240 с.
5. Яценський А. В. Фармакотерапія аритмій // *Лікування і діагностика*. — 2003. — № 5. — С. 46-54.
6. Беленков Ю. И., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // *Consilium medicum*. — 2000. — Т. 1. — № 4. — С. 1-8.

7. Systemic inflammatory parameters with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries / Michael Erren, Holder Reinecke, Ralf Junker et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. — 1999. — Vol. 19. — P. 2355-2363.

8. Abdelhadi R. H., Chung M. K., Van Wagoner D. R. New hope for the prevention of recurrent atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* — 2004. — Jul, Vol. 25 (13). — P. 1100-1107.

9. Принципи ведення хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь // *Укр. кардіол. журнал*. — 2003. — Дод. 2. — С. 4-23.

10. Аникин В. В., Калинин М. Н., Вороня Ю. Л. Показатели иммунной системы у больных с нарушениями сердечного ритма // *Рос. кардіол. журнал*. — 2001. — № 6. — С. 54-56.

11. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation / Dwayne S.G. Conway, Peter Buggins, Elisabeth Haghies et al. // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 148 (3). — P. 462-466.

12. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a course of atrial fibrillation? / N. Sata, N. Hamada, T. Hori-nouchi et al. // *Jpn Heart J.* — 2004. — May, Vol. 45 (3). — P. 441-445.

13. The association of left atrial size and occurrence of atrial fibrillation: a prospective cohort study from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation / Ratika Parkash, Martin S. Green et al. // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 147 (4). — P. 649-654.

УДК 616.12-008.3

Мохамед Хассан Мохамед Сид Ахмед, Т. А. Лозовая  
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

Цель данного исследования — оценить параметры внутрисердечной гемодинамики и взаимосвязь между факторами иммунного воспаления (по уровню IgA, IgG и IgM) и клинической манифестацией персистирующей формы фибрилляции предсердий. В статье представлено влияние длительной комбинированной терапии амиодароном с β-адреноблокаторами на поддержание синусового ритма и динамику параметров систолической и диастолической функции миокарда у 43 пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий при ИБС: у 21 больного — со стабильным течением ИБС и у 22 пациентов — с острым коронарным синдромом.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, иммуноглобулины, амиодарон, β-адреноблокаторы.

UDC 616.12-008.3

Mohamed Hassan Mohamed Sid Ahmed, T. A. Lozovaya  
IMMUNOLOGICAL ASPECTS AND INTRACARDIAC HEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH PERSISTENT FORM OF ATRIUM FIBRILLATION AND ISCHEMIC HEART DISEASE IN DYNAMIC TREATMENT

The aim of the study was to estimate the intracardiac hemodynamic parameters and relationship between system inflammatory activity (the level of IgA, IgG and IgM) and clinical manifestation of persistent form of atrium fibrillation in 43 patients suffering from ischemic heart disease (IHD). The paper presents the effect of long-term treatment with combination of amiodaron and β-adrenoblockers for maintaining sinus rhythm, influence of the drugs upon diastolic and systolic heart functions of persistent form of atrium fibrillation in 43 patients with IHD — stable angina (21) and unstable coronary artery disease (22).

**Key words:** atrium fibrillation, ischemic heart disease, immunoglobulins, amiodaron, β-adrenoblockers.

## ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ ВАГІТНОСТІ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ

*Одеський державний медичний університет*

Запліднення та розвиток вагітності характеризуються виникненням низки адаптаційно-приспосувальних процесів, спрямованих на адекватне забезпечення гестаційного періоду, розвиток і ріст плода. Вагітність несумісна зі збереженням внутрішнього середовища, тому що розвиток є несумісним зі стабільністю [4; 10; 11]. Виникнення зазначених змін у ранніх термінах вагітності пов'язане, з одного боку, зі зростанням метаболічних зрушень, що їх потребує розвиток плода, плаценти та матки, а з другого — з підвищенням рівня та перерозподілом співвідношення гормонів, які, власне, забезпечують розвиток вагітності [1–3]. Пізні зміни, які починаються у другій половині вагітності, також викликають значні перебудови як наслідок зрушень у таких системах гомеостазу, як ендокринна й імунна [7–9; 12]. Саме ці зміни перетворюють біохімічний стан організму вагітної жінки.

Для того, щоб узагальнити сучасні уявлення про різнобічні зміни, які супроводжують розвиток фізіологічної вагітності, ми звернулися до біофізичного методу діагностики — лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС), який дозволяє інтегрувати в одному дослідженні дані окремих ланок гомеостазу [5].

**Мета** дослідження — вивчити цінність методу ЛКС у визначенні гомеостазу в різних термінах вагітності; виявити наявність вірогідних відмінно-

стей від гомеостазу здорових невагітних жінок, наявність відмінностей, характерних для різних термінів фізіологічної вагітності, що дасть можливість діагностувати доклінічні прояви ускладнень вагітності.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі використано методи: ЛКС, метод семіотичного класифікатора, кластерного аналізу та традиційні клініко-лабораторні методи: у 1-му і 2-му триместрах — гормональна кольпоцитологія та визначення рівня гормонів фетоплацентарного комплексу, УЗД, у 3-му триместрі — ультразвукова фетометрія, плацентометрія за загальноприйнятою методикою, доплерометрія фетоплацентарного кровообігу, кардіотокографія (КТГ) з оцінкою за W. V. Fisher, визначення біофізичного профілю плода (БПП) за методикою А. Vintzileos.

Метод ЛКС ґрунтується на зміні спектральних характеристик монохроматичного когерентного випромінювання в результаті світлорозсіювання при проходженні крізь дисперсну систему (сироватку, плазму крові). Основний результат аналізу зразка крові представлено у вигляді гістограми, на осі ординат якої відкладена світлорозсіювальна ефективність, а на осі абсцис — гідродинамічний радіус світлорозсіювальних частинок діаметром від 0 до 10 000 нм. Отже, ЛК-гістограма характеризує співвідношення основних біо-

субстратів — білкових фракцій, ліпопротеїдів, імунних комплексів, а також відображає міжмолекулярні взаємовідношення між ними, оскільки метод не передбачає традиційного попереднього фракціонування сироватки (плазми) крові [5]. Розмірність мод за гідродинамічним радіусом поділена на 5 дискретних зон, що дозволяє уніфікувати аналіз гістограм (I зона: 0–10 нм; II зона: 11–30 нм; III зона: 31–70 нм; IV зона: 71–150 нм; V зона: 151 нм і вище). Метод ЛКС, на відміну від існуючих біохімічних методів, дає інтегральну оцінку гомеостазу.

Для аналізу ЛКС використовують програму-класифікатор, яка проводить багатопараметричну обробку спектрів [5], ґрунтуючись на математичній теорії груп. Після проведеної класифікатором обробки кожний спектр залишається в пам'яті комп'ютера у вигляді однієї точки, спроектованої з 32-мірного простору на площину. За допомогою кластерного аналізу замкнені овальні лінії обмежують зони дисперсії варіант у межах 2  $\sigma$ . Спектри, які знаходяться поза зонами дисперсії, відповідають гістограмам, які мають ознаки, що відрізняють їх від обох груп.

Для біологічної інтерпретації ЛК-спектрів плазми крові застосовано «семіотичний класифікатор», який передбачає якісну (алергізація, інтоксикація, катаболізм, автоімунні, дегенеративно-дистрофічні процеси і різноманітні

їх комбінації — загалом 8 станів) та кількісну (початкова, помірна, виражена) оцінку біохімічних змін [6]. Отже, класифікатор дозволяє встановити конкретну належність спектра до одного з 25 станів, включаючи «норму». Ця семіотична класифікація ЛКС-гістограм базується на десятирічному досвіді вивчення експериментальних моделей і клінічно верифікованих патологій.

Під спостереженням перебувало 27 практично здорових вагітних жінок віком від 18 до 29 років із фізіологічною вагітністю. Практично здоровими вагітними жінками вважали таких, які під час обстеження не мали гострих, хронічних захворювань, загострення хронічних екстрагенітальних захворювань та ускладнень вагітності. Дослідження й аналіз проводилися в 1, 2 та 3-му триместрах вагітності, до них входили, одночасно з ЛКС, вищезазначені традиційні методи. За допомогою останніх було доведено відсутність патологічних змін протягом гестації. До групи порівняння увійшли 14 практично здорових невагітних жінок віком від 18 до 30 років. Практично здоровими вважали таких жінок, які під час обстеження не мали гострих, хронічних захворювань, загострення хронічних екстрагенітальних і генітальних захворювань. В обох групах зареєстровано наявність дитячих інфекційних захворювань в анамнезі. Усі жінки мешкають в умовах промислового міста.

#### Результати дослідження та їх обговорення

ЛК-гістограма здорових жінок (рис. 1) є бімодальною функцією з основними піками в ділянці діапазонів радіусів 11–37 нм — 31,30 % та 95–264 нм — 28,06 %, що відповідає II і IV дискретним зонам (II зона містить білки та низькомолекулярні ліпопротеїди (20–40 нм); до IV зони потрапля-

ють переважно конститутивні імунні комплекси середнього розміру).

Меншим є внесок у світлорозсіювання частинок з гідродинамічним радіусом 2–11 нм — це I дискретна зона, до якої належать альбуміни (1–3 нм, 5–7 нм), глобуліни (гаммаглобулін — 5,3–5,9 нм, IgG — 5–6 нм), рибосомальні частинки (9,6–10; 11,1–11,5 нм). За даними літератури (А. Д. Лебедев и соавт., 1987), найбільш суттєвий внесок у світлорозсіювання даної фракції здійснюють IgM та IgG. Концентрація IgG у плазмі крові досить велика (майже 10 г/л), але, завдяки незначному розміру молекули, інтенсивність їх світлорозсіювання несуттєва. IgM мають значно меншу концентрацію, але завдяки великим розмірам молекул — 11–13 нм (II дискретна зона), — їхній внесок у світлорозсіювання більш вагомий.

Параметри розподілу III дискретної зони можуть модифікуватися за рахунок таких компонентів, як великомолекулярні ліпопротеїди, діаметр яких дорівнює 60–90 нм. Разом з іншими біохімічними сполуками вони формують III дискретну зону — 37–95 нм, відсотковий внесок якої становить 18,72 %.

Пік багатомолекулярної фракції на гістограмі позначається ділянкою частинок із гідродинамічним радіусом 95–264 нм (IV зона). Ця фракція ЛК-спектра пов'язана переважно з агрегованими імунглобулінами та циркулюючими імунними комплексами [6].

Менш суттєва фракція представлена частинками з гідродинамічним радіусом 264 нм і більше, які утворюють V дискретну зону з незначним відсотковим внеском — 4,27 %.

Доволі цікавим є семіотичний аналіз спектрів групи практично здорових невагітних жінок, який у 100 % випадків демонструє наявність процесів інтоксикації на фоні

помірно вираженої алергізації організму та не відповідає стану «норми», що визначається семіотичним класифікатором (табл. 1). Слід зауважити, що під нормою в біології та медицині розуміють оптимум функціонування та розвитку організму [8], тобто наявні зміни в організмі практично здорових невагітних жінок не перешкоджають адаптованому функціонуванню організму.

Аналіз гістограм жінок із фізіологічною вагітністю довів їх суттєву відмінність від гістограм здорових невагітних жінок і залежність від гестаційного терміну (рис. 2).

Так, у I-му триместрі вагітності гістограма є бімодальною функцією, але, на відміну від гістограми невагітних жінок, має піки в ділянці дрібнодисперсних частинок — 5 і 15 нм (24,78 і 29,45 %) та великодисперсних частинок — 100 нм (22,13 %), тобто I, II та V дискретні зони (див. рис. 2, а). Частинки, які відповідають гідродинамічному радіусу 5 нм, — це низькомолекулярні білкові фракції (наприклад, альбуміни та глобуліни, IgG); частинки з гідродинамічним радіусом 15 нм — це IgM (15–18 нм). До фракції великодисперсних частинок належать глікопротеїди та ліпопротеїди низької щільності (60–100 нм) [6]. На гістограмі зареєстровано також появу великодисперсних частинок від 1000 нм і вище — 8,21 %. Ця великомолекулярна фракція відповідає циркулюючим імунним комплексам [5].

У другому триместрі гістограма здорових вагітних також бімодальна (див. рис. 2, б), однак відбувається помітне зменшення внеску в світлорозсіювання дрібних частинок діаметром до 5 нм — близько 14,76 %, при цьому відсотковий внесок фракції діаметром до 15 нм залишається практично незмінним — 29,69 %. Помітно збільшується присут-

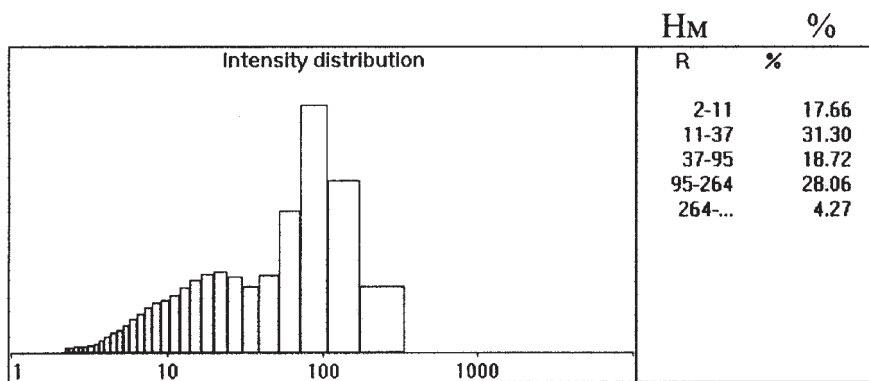
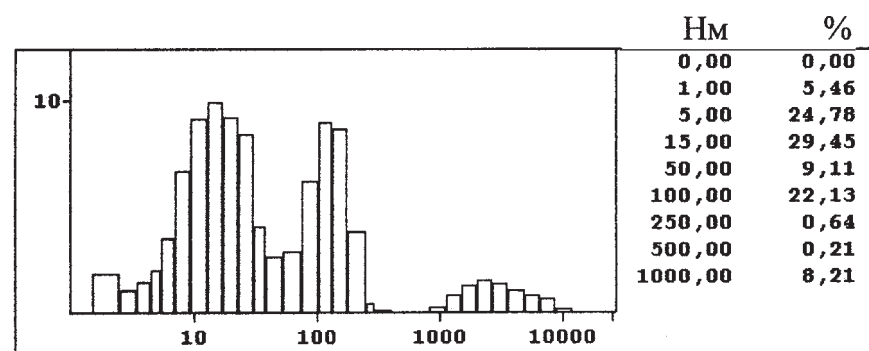
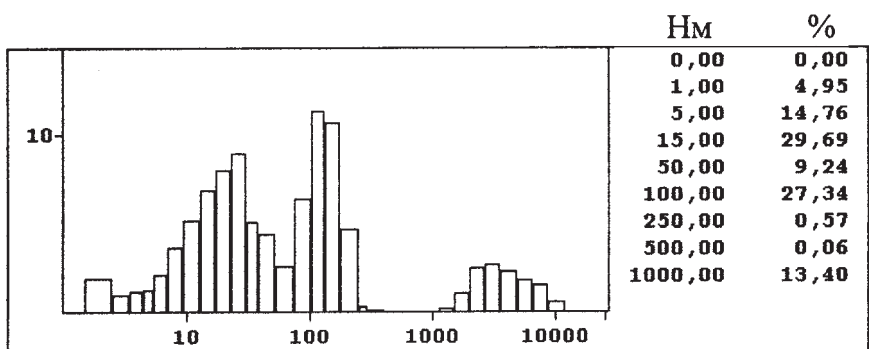


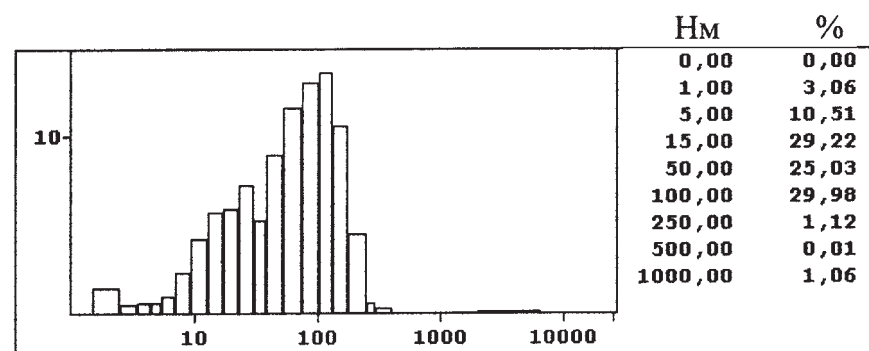
Рис. 1. Усереднена ЛК-гістограма здорових невагітних жінок



а



б



в

Рис. 2. Усереднені ЛК-гістограми у групах жінок із фізіологічною вагітністю: а — I триместр; б — II триместр; в — III триместр

ність дуже великодисперсних частинок (від 1000 нм і більше) — до 13,40 %.

У третьому триместрі гістограма змінюється значніше: функція набуває вигляду одномодальної, з піком у ділянці великодисперсних частинок — 100 нм (29,98 %) (див. рис. 2, в). Відсотковий внесок фракції частинок із діаметром до 5 нм зменшується до 10,51 %. Незмінним залишається внесок частинок із діаметром до 15 нм — 29,22 %. Надвеликодисперсна фракція в гістограмі 3-го триместру майже не бере участі в світлорозсіюванні — її внесок становить 1,06 %.

З позицій семіотичного класифікатора, який визначає якісну характеристику метаболічних процесів у організмі жінок із фізіологічною вагітністю за усередненими ЛК-гістограмами (табл. 2), у 1-му та 2-му триместрах вагітності відбувається поступове зростання катаболічних процесів на фоні «алергізації» й «інтоксикації», тобто формується «нормальна хвороба вагітного організму» (за В. М. Дільманом, 1983) [4]. У другому триместрі приєднуються процеси «автоімунізації + інтоксикації». У третьому триместрі катаболічні зрушення значно знижуються, стан гомеостазу оцінюється як помірна (50 %) та надмірна (12 %) «інтоксикація» і «інтоксикація + алергізація» початкова (12 %) та помірна (26 %). Виявлені зміни підтверджують теорію В. М. Дільмана про те, що стан організму вагітних порівняно з невагітними дійсно можна назвати хворобою, але для оптимального функціонування організму матері та плода виникає інший стан, який також можна вважати нормою для вагітних.

Отримані дані свідчать, що стан гомеостазу жінок із фізіологічною вагітністю, визначений за допомогою ЛКС і семіотичного класифікатора, повністю відповідає вимогам

Семіотична класифікація ЛК-спектрів сироватки крові здорових жінок поза вагітністю

Напрямок зрушень		Ступінь значущості, %			Сум., %
		початковий	помірний	надмірний	
0	норма				
1	алергізація				
2	інтоксикація				
3	катаболізм				
4	автоімунітет				
5	дистрофія				
1+2			100		100
4+2					
1+5					

Таблиця 2

Семіотична класифікація ЛК-спектрів сироватки крові жінок із фізіологічною вагітністю

Напрямок зрушень		Ступінь значущості, %									Сум., %				
		початковий			помірний			надмірний							
		триместр			триместр			триместр			триместр				
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III		
0	норма														
1	алергізація							13						13	
2	інтоксикація				7		50			12				7	62
3	катаболізм		8		13	17								13	25
4	автоімунітет														
5	дистрофія				20			7						27	
1+2		7	17	12	33	42	26		8				40	67	38
4+2						8								8	
1+5															

організму. Вони є такими: створення умов для швидкого збільшення кількості клітин (біомаси плода) та необхідності пригнічення клітинного імунітету [4]. Обидві ці умови можливі, за твердженням В. М. Дільмана, якщо жирні кислоти стають основним енергетичним субстратом. У 1-му триместрі це досягається продукцією зростаючої кількості хоріонічного гонадотропіну (майже з перших днів вагітності) й ембріональних білків (PEA й альфа-фетопротеїну) [4]. З ростом плаценти хоріонічний соматомамотропін у поєднанні з кортизолом знижує чутливість м'язової тканини до інсуліну в організмі матері. Цей діабетогенний ефект приводить до збільшення рівня інсуліну в крові. У результаті відбувається накопичення запасів жиру, що збільшує спонтанний ліполіз і підвищує концентрацію жирних кислот. Все це приводить до збільшення синтезу холестерину в організмі матері [4]. Холестерин у складі ліпопротеїдів транспортується в систему плацента — плід, де він використовується для синтезу стероїдних гормонів і в процесі поділу клітин — для добудови їх плазматичних мембран [4], тобто здійснюється забезпечення швидкого збільшення клітинної маси плода, плодових оболонок і матки. Водночас гіперхолестеринемія формує такі зміни обміну речовин у материнському організмі, які приводять до виникнення метаболічної імунодепресії. Цим досягається пригнічення трансплантаційного імунітету, що сприяє зберіганню вагітності [4]. Отже, пригнічення клітинного імунітету і створення метаболічних умов для росту плода здійснюється одним механізмом. Аналіз отриманих гістограм вагітних дає підстави припустити, що саме ці зміни зареєстровано на ЛКС-гістограмах, оскільки найбільш суттєві відмінності

виявлено в ділянці великодисперсних частинок, до яких належать переважно великомолекулярні ліпопротеїди та глікопротеїди. Можна також вважати, що метод ЛКС під час вагітності реєструє не тільки стан гомеостазу вагітної жінки, але, можливо, і плода.

### Висновки

1. ЛК-гістограми сироватки крові жінок із фізіологічною вагітністю суттєво відрізняються від ЛК-гістограм здорових невагітних жінок. Ці зміни спрямовані на оптимальне функціонування і розвиток організмів матері та плода, тому можуть вважатися «нормою» для вагітних.

2. ЛК-гістограми при фізіологічній вагітності мають значущу залежність від терміну вагітності. Розвиток вагітності протягом трьох триместрів

характеризується поступовим зростанням внеску у світлорозсіювальну активність багатомолекулярних частинок (від 22,13 до 29,98 %). У третьому триместрі відбувається значне зменшення відсоткового внеску дуже малих (від 24,78 до 10,51 %) та дуже великих частинок (від 8,21 до 1,06 %).

### ЛІТЕРАТУРА

1. Фетоплацентарна недостатність у вагітних з захворюваннями серцево-судинної системи / І. С. Лук'янова, Л. Б. Гутман, В. Є. Дашкевич, Т. Д. Задорожна // Перинатологія та педіатрія. — 2002. — № 1. — С. 5-9.

2. Вдовиченко Ю. П., Шадлун Д. В., Глазков И. С. Особливості акушерської і перинатальної патології при герпетической інфекції // ПАГ. — 1999. — № 6. — С. 120-123.

3. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології / Г. К. Степанківська, Б. М. Венцьківський, Л. В. Тимошенко та ін. — К.: Здоров'я, 2000. — 672 с.

4. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. — Л.: Медицина, 1983. — 408 с.

5. Классификация результатов исследования плазмы крови с помощью лазерной корреляционной спектроскопии на основе семиотики предклинических и клинических состояний / К. С. Терновой, Г. Н. Крыжановский, Ю. И. Мусийчук и др. // Бюллетень проблем экспериментальной биологии и медицины. — 1998. — № 3. — С. 16-24.

6. Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине / Под ред. Ю. И. Бажоры, В. И. Кресюна, В. Н. Запорожана. — Одесса, 1996. — 208 с.

7. Прогнозирование и профилактика акушерской патологии / Под ред. Е. Т. Михайленко, П. Г. Жученко. — К.: Здоров'я, 1986. — 224 с.

8. Энциклопедический словарь медицинских терминов / Под ред. акад. Б. В. Петровского. — 1-е изд. — М.: Сов. энциклопедия, 1983. — Т. II.

9. Vigil-deGracia P., Lasso M., Montufar-Rueda C. Perinatal outcome in women with severe chronic hypertension during the second half of pregnancy // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2004. — Vol. 85. — P. 139-144.

10. Theron G. B., Theron A. M., Odendaal H. J. Screening for chronic

placental insufficiency by Doppler flow velocimetry of the umbilical artery in patients with symphysis-fundus height determined gestational age // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2004. — Vol. 84. — P. 262-263.

11. Madazli R. Prognostic factors for survival of growth-restricted fetuses with absent end-diastolic velocity in the umbilical artery // J. Perinatol. — 2002. — Vol. 22. — P. 286-290.

12. A community-based obstetric ultrasound service / L. Geerts, A. M. Theron, D. Grove et al. // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2004. — Vol. 84. — P. 23-31.

УДК 618.2-073.584:681.7.069.24

В. Ф. Нагорна, В. Г. Марічереда, Т. І. Пермінова  
ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ ВАГІТНОСТІ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ

Проведено обстеження 27 вагітних жінок за допомогою методу лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) з терміном вагітності від 9 до 38 тиж. Контрольна група — 14 невагітних практично здорових жінок. Встановлено, що ЛК-гістограми сироватки крові жінок із фізіологічною вагітністю істотно відрізняються від ЛК-гістограм здорових невагітних жінок. Ці зміни спрямовані на оптимальне функціонування і розвиток організмів матері і плода, тому можуть вважатися нормою для вагітних. ЛК-гістограми при фізіологічній вагітності мають значущу залежність від терміну вагітності.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що метод ЛКС допомагає швидко і надійно діагностувати стан гомеостазу, характерний для наявності процесів фізіологічної гестації.

**Ключові слова:** фізіологічна вагітність, гомеостаз, лазерна кореляційна спектроскопія.

UDC 618.2-073.584:681.7.069.24

V. F. Nagorna, V. G. Marichereda, T. I. Perminova  
METHOD OF LASER CORRELATION SPECTROSCOPY IN DETECTION OF PHYSIOLOGICAL PREGNANCY HOMEOSTASIS

We've carried out an investigation of 27 pregnant women with the help of method of laser correlation spectroscopy (LCS) in terms from 9 till 38 weeks. The control group — 14 healthy nonpregnant patients. It was established, that LCS-histograms of serum of women with physiological pregnancy substantially differ from the LCS-histograms of healthy unpregnant women. These changes are directed at the optimum functioning and development of organisms of mother and fetus, that is why can be named "norm" for pregnant. LCS-histograms at physiological pregnancy have meaningful dependence on the term of pregnancy.

The obtained data allow to confirm that the method LCS helps to diagnose the homeostasis alterations, characterizing developing physiological pregnancy.

**Key words:** physiological pregnancy, homeostasis, laser correlation spectroscopy.

УДК 613.15:613.63]:612.014.1:517.125-616.12.008.331.1

С. А. Тихонова, канд. мед. наук,  
О. О. Пахомова, канд. біол. наук,  
Т. В. Волковинська

## ЛІПІДНИЙ СКЛАД ЕРИТРОЦИТІВ, СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНОЇ І ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМ ПЛАЗМИ КРОВІ У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Перекисне окиснення ненасичених жирних кислот (ЖК) мембранних фосfolіпідів (ФЛ)

є фактором, який впливає на кінетичні властивості ферментів клітинних мембран (КМ), сприяє оновленню складу ліпідів, окисному фосфори-

люванню в мітохондріях, проведеному нервового імпульсу, бере участь у механізмах апоптозу та регуляції судинного тонуусу через простагландини



та простацикліни [1]. Водночас надлишкове утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) при послабленні захисної дії антиоксидантної системи (АОС) спричинює дестабілізацію КМ, що може призвести до ушкодження мембран клітин ендотелію, розвитку й прогресуванню багатьох захворювань [2]. Прогресування цих процесів при артеріальній гіпертензії (АГ) пов'язане з активацією низки ферментативних систем, ушкодженням мітохондрій і підвищенням внутрішньоклітинного рівня  $Ca^{2+}$  [3]. Існує також думка, що оксидативний стрес є причиною розвитку дисфункції ендотелію та в подальшому — виникнення та прогресування АГ [4]. Стан оксидативно-антиоксидантного гомеостазу сьогодні розцінюється як критерій ступеня впливу на організм факторів зовнішнього та внутрішнього середовища. Його оцінка дозволяє виявити початкові, ще оборотні стадії багатьох захворювань та є доцільною під час формування груп підвищеного ризику при диспансеризації населення [2]. Але, разом із цим, ще недостатньо з'ясована роль ПОЛ, АОС та їхнього впливу на ліпідний склад КМ у осіб молодого віку з високим нормальним АТ (ВНАТ) — 130–139 та 85–89 мм рт. ст. [5] — та 1-м ступенем АГ.

**Мета** дослідження — оцінити спектр ліпідів еритроцитів, процеси ПОЛ і стан АОС плазми у чоловіків молодого віку з ВНАТ і 1-м ступенем та з різним сімейним анамнезом АГ.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Обстежено 117 чоловіків 18–35 років із ВНАТ і 1-м ступенем АГ. Ці рівні АТ були зафіксовані в трьох незалежних вимірюваннях протягом 3–4 тиж. За результатами добового моніторування АТ пацієнти були поділені на 2 групи:

до 1-ї групи (n=47) увійшли нормотензивні особи, до 2-ї групи (n=70) — гіпертензивні пацієнти. У всіх пацієнтів 2-ї групи була виключена вторинна АГ. Ніхто з обстежених не приймав антигіпертензивних засобів. У кожній групі були сформовані підгрупи: 1А і 2А — особи без успадкованої схильності до АГ (УСАГ), 1Б і 2Б — пацієнти з УСАГ. Контрольну групу склали 30 здорових молодих чоловіків без УСАГ.

У плазмі крові пацієнтів визначали вміст сульфгідрильних груп (SH-) і дисульфідних (SS-) зв'язків водорозчинних білків і низькомолекулярних сполук за допомогою реактиву Елмана [6; 7] за кількістю утвореного тіонітрофенільного аніона, прямо пропорційного кількості вільних SH-груп. Активність глутатіонредуктази (ГТР) визначали на спектрофотометрі (СФ) за зростанням НАДФН [7], вміст малонового діальдегіду (МДА) — за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою [8]. Для оцінки вільнорадикальних процесів визначали також вміст дієнових кон'югатів (ДК), які утворюються на початкових етапах ПОЛ. Кількісне визначення ДК ненасичених ЖК проводили за методом І. Д. Стальної [8], принцип якого полягає в екстракції ЖК гептанізопропанольною сумішшю з подальшим розділенням фаз і спектрофотометричним визначенням ДК у гептановому шарі при довжині хвилі 233 нм. Активність супероксиддисмутази (СОД) у плазмі визначали методом, принцип якого полягає в здатності СОД сповільнювати реакцію відновлення нітросинього тетразолію (НСТ). Показники оцінювали на СФ при довжині хвилі 340 нм за зменшенням у реакційній суміші НАД·Н. За умовну одиницю активності ферменту брали таку кількість СОД, яка потрібна для інгібіції швидкості відновлювання НСТ на

50 %. Вміст фракцій ліпідів (вільний холестерин (ВХ), ефіри холестерину (ЕХС), ФЛ, вільні ЖК, тригліцериди (ТГ)) в еритроцитах і вітаміну Е в плазмі крові визначали методом тонкошарової хроматографії на пластинках "Silufol" UV-254 фірми "Chemapol" за Шталем [9; 10]. Показники знімали на відеоденситометрі «Телехром» (ФРН).

Результати обробляли статистичними методами. Розбіжності вважали вірогідними при  $P < 0,05$ . Розрахунки проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel'2003.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Виділені групи пацієнтів були порівнюваними за основними клінічними характеристиками: віком, факторами кардіоваскулярного ризику (тютюнопаління, значення індексу маси тіла); пацієнти 2А та 2Б підгруп мали подібні рівні АТ і тривалість періоду його підвищення.

Результати аналізу ліпідного складу еритроцитів у обстежених різних груп наведені в табл. 1. У всіх досліджуваних пацієнтів порівняно зі здоровими чоловіками в еритроцитах визначилося зниження сумарного вмісту ліпідів, переважно за рахунок зменшення вмісту ВХ, ФЛ, вільних ЖК і ТГ. При цьому найменший вміст вільних ЖК і ФЛ виявлено у нормо- та гіпертензивних пацієнтів з УСАГ (1Б та 2Б підгрупи). Одержані результати узгоджуються з даними Л. М. Беляєвої і співавторів [10] про те, що зниження рівня ФЛ і вільних ЖК у крові дітей з АГ і з сімейним анамнезом щодо гіпертензії є генетично детермінованим із високим коефіцієнтом спадковості. У гіпертензивних пацієнтів з УСАГ (2Б підгрупа) визначена тенденція до збільшення абсолютного, порівняно зі здоровими, та вірогідне збільшен-

Ліпідний спектр еритроцитів у чоловіків молодого віку з різними рівнями АТ залежно від сімейного анамнезу за артеріальною гіпертензією

Показник	Здорові, n=30	Хворі 1-ї групи, n=47		Хворі 2-ї групи, n=70	
		1А	1Б	2А	2Б
ЕХС, ммоль/л	3,2±1,1	4,6±1,7	3,1±0,2	2,6±0,8	5,1±2,6
ФЛ, ммоль/л	14,7±1,2	0,9±0,3*	0,6±0,3*	0,9±0,4*	0,5±0,2*
ВХ, ммоль/л	10,3±0,9	2,8±0,6*	2,4±0,7*	2,8±0,8*	2,5±0,7*
ВХ/ФЛ	0,701±0,100	2,7±1,4*	4,0±0,1*	3,1±2,1*	5,0±1,8*
ЖК, ммоль/л	1,8±0,1	0,6±0,3*	0,020±0,004*	0,22±0,10*	0,090±0,001* **
ТГ, ммоль/л	3,7±0,1	0,7±0,3*	0,40±0,01*	0,6±0,4*	0,5±0,3*
Сумарний вміст ліпідів у еритроцитах, ммоль/л	33,8±4,3	8,9±2,7*	6,2±2,1*	7,1±1,8*	8,7±3,9*
ЕХС, %	10,0±3,2	42,6±4,9*	47,3±4,3*	36,6±8,1*	58,6±6,6* **
ФЛ, %	43,5±1,2	28,2±1,8*	9,1±4,1*	12,7±3,3*	5,5±0,5* **
ВХ, %	30,5±0,9	38,1±6,3	43,2±6,1	39,4±6,9	28,7±2,1
ЖК, %	5,4±0,4	2,5±0,2*	2,6±0,1*	3,1±2,3	1,1±0,2*
ТГ, %	11,1±1,1	4,6±1,1	4,5±0,4*	8,5±2,4	5,8±0,8*

Примітка. \* — вірогідність розбіжностей зі здоровими пацієнтами; \*\* — вірогідність розбіжностей між відповідними підгрупами нормотензивних і гіпертензивних осіб (P<0,05).

ня відносного (P<0,05) вмісту ЕХС в еритроцитах порівняно з пацієнтами інших груп спостереження, без вірогідної зміни відносного вмісту ВХ. У цілому ж відносний вміст ЕХС був збільшеним у пацієнтів усіх груп спостереження (P<0,05), також вірогідно зросло співвідношення ВХ/ФЛ. Ці результати узгоджуються з даними В. М. Титова [11] про те, що ВХ є фактором, який забезпечує адаптацію клітини до змін позаклітинного середовища, наприклад, при стресових впливах. Першим етапом процесу адаптації клітини є не активація синтезу ВХ, а гідроліз депонованого холестерину — ЕХС (холестерин, естерифікований ненасиченими ЖК). Гідроліз ЕХС приводить до вивільнення ВХ, який ліпідотранспортні білки переносять на мембрану клітини. Там ВХ вступає в асоціацію з ФЛ, що порушує проникність КМ, переважно за рахунок зміни активності АТФаз. Це призводить до того, що КМ меншою мірою зв'язує Ca<sup>2+</sup>, більша його кількість надходить у клітину та, як результат, підвищується АТ [12].

Однією з суттєвих особливостей метаболізму ліпідів є здатність до утворення перекисів, постійним субстратом яких виступають вільні ЖК і ФЛ [1; 2; 12]. У плазмі крові пацієнтів 1-ї та 2-ї груп у всіх підгрупах визначено вірогідне збільшення вмісту МДА (в 2–3 рази) та ДК ненасичених ЖК порівняно з контрольною групою (табл. 2), що відображає високий рівень процесу активації ПОЛ [1; 2]. Найбільше зростання цих показників порівняно з контролем було визначено у пацієнтів 1Б та 2Б підгруп. Активація ПОЛ в організмі обстежених із ВНАТ і 1-м ступенем АГ супроводжувалася зниженням вмісту вітаміну Е в плазмі крові. Рівень ФЛ не змінювався у пацієнтів 1А, 2А та 2Б підгруп, і тільки у нормотензивних пацієнтів з УСАГ (1Б підгрупа) вміст ФЛ у плазмі крові був зниженим (P<0,05).

Висока ефективність процесів окиснення та відновлення SH-груп білків тканин і рідин є важливою характеристикою їхнього редокс-стану, зміни якого опосередковують дію на організм багатьох фак-

торів. Окисно-відновний статус SH-груп відіграє важливу роль у низці функціональних клітинних процесів: регулює функціональну активність білкових молекул, внутрішньоклітинний окисно-відновний стан, бере участь у механізмах проникності КМ, процесах антиоксидантного захисту (АОЗ) організму та гормональної регуляції метаболічних процесів [12; 13]. Проведене дослідження щодо вмісту SH-, SS-груп та їхнього співвідношення (SH/SS) у плазмі крові нормотензивних пацієнтів із різним анамнезом за АГ виявило дві динаміки змін (див. табл. 2). У плазмі крові пацієнтів 1-ї та 2-ї груп (див. табл. 2) спостерігалось вірогідне збільшення вмісту SH- і SS-груп водорозчинних білків і низькомолекулярних сполук і зростання співвідношення SH/SS, що свідчить про збільшення відновних і зниження окисних властивостей в організмі цих хворих [12; 13]. Але порівняно з пацієнтами без УСАГ (1А та 2А підгрупи) у хворих з УСАГ (1Б та 2Б підгрупи) разом зі зростанням вмісту SH-груп вміст SS-груп

Вміст SH- і SS-груп водорозчинних білкових і небілкових сполук, МДА і ДК, ФЛ, вітаміну Е, активність ГТР і СОД у плазмі здорових і пацієнтів із різним анамнезом за АГ

Показник	Контроль, n=30	1-ша група, n=47		2-га група, n=70	
		1А	1Б	2А	2Б
SH-групи, мкмоль/мл	0,48±0,04	3,09±0,73*	7,25±1,99*	9,19±0,78* **	7,49±2,30*
SS-групи, мкмоль/мл	1,42±0,08	0,73±0,47	2,81±1,64	1,00±0,01* **	2,45±0,31*
SH/SS	0,37±0,04	4,23±1,55*	2,58±1,21	9,2±1,2* **	3,06±0,69*
ФЛ, ммоль/л	1,49±0,14	2,62±1,26	0,48±0,23*	1,42±0,70	0,96±0,50
МДА, мкмоль/мл	1,26±0,10	3,12±0,52*	4,13±0,76*	5,61±0,54*	4,53±1,53*
ДК, мкмоль/мл	0,25±0,01	0,73±0,14*	0,91±0,19*	0,81±0,09*	1,1±0,3*
Вітамін Е, ммоль/л	25,00±1,85	9,39±1,12*	9,17±2,15*	7,56±0,54*	8,08±1,28*
ГТР, нмоль/(с·мл)	84,2± 2,9	115,0±8,8*	118,0±17,3	117,0±9,4*	129±49
СОД, у. о.	0,18±0,04	0,190±0,003*	0,190±0,004	0,190±0,002*	0,17±0,01*

Примітки. \* — вірогідність розбіжностей порівняно з контрольною групою; \*\* — вірогідні відмінності між 1-ю та 2-ю групами (P<0,05).

також вірогідно збільшується, що знижує співвідношення SH/SS, і може розцінюватися як результат зниження активності неферментативної ланки АОС організму при активації процесу ПОЛ.

Важливим критерієм функціонального стану ферментативної системи АОЗ тканин і рідин є показники активності СОД і ГТР. Основним фактором, який знижує концентрацію супероксид-аніона кисню, є СОД. Прискорення ПОЛ у плазмі крові у хворих без УСАГ (1А та 2А підгрупи) в дослідженні супроводжується зростанням активності ГТР і вірогідним збільшенням активності СОД у плазмі (див. табл. 2). На відміну від хворих без УСАГ, у пацієнтів з УСАГ (1Б та 2Б підгрупи), переважно у гіпертензивних, не відбувається підвищення активності ферментативної частини системи АОЗ крові, а у пацієнтів 2Б підгрупи визначене вірогідне зменшення СОД порівняно зі здоровими при посиленні процесів ПОЛ.

### Висновки

1. У молодих чоловіків з УСАГ порівняно зі здоровими та пацієнтами без сімейного анамнезу за АГ в еритроцитах визначається зменшення вмісту вільних ЖК і ФЛ, збільшен-

ня вмісту ЕХС і зростання співвідношення ВХ/ФЛ, що відображає перебудову ліпідного складу клітинних мембран у період становлення АГ.

2. У молодих чоловіків із високим нормальним рівнем АТ і 1-м ступенем АГ, незалежно від сімейного анамнезу за гіпертензією, визначається активація процесу ПОЛ у плазмі крові, а стан АОС у пацієнтів залежить від успадкованої схильності до АГ: у осіб із сімейним анамнезом АГ не відбувається підвищення активності ферментативної ланки АОС.

3. У молодих чоловіків без сімейного анамнезу за АГ із високим нормальним рівнем АТ і 1-м ступенем АГ посилення процесів ПОЛ у плазмі може відігравати не патологічну, а адаптаційну роль і відображати участь цих процесів у змінах ліпідних співвідношень у клітинних мембранах на початкових етапах формування АГ.

4. Визначені у пацієнтів з УСАГ зміни ліпідного спектра еритроцитів й активація процесів ПОЛ без зростання АОЗ, а також підвищення вмісту SH-груп як показника метаболічного ацидозу можуть бути патогенетичним обґрунтуванням до використання в комплексній профілактиці АГ у цієї

категорії осіб засобів, які мають антиоксидантну, антиацидотичну й анаболічну дію.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. — М., 2000. — 260 с.
2. Киричек Л. Т., Зубова Е. О. Молекулярные основы окислительного стресса и возможности его фармакологической коррекции // *Международ. мед. журнал.* — 2004. — № 1. — С. 144-147.
3. Балаболкин М. И., Клебанов Е. М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета // *Пробл. эндокринолог.* — 2000. — № 6. — С. 29-34.
4. Бабак О. Я., Шапошникова Ю. Н., Немцова В. Д. Артериальная гипертензия и ИБС — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // *Укр. терапевт. журнал.* — 2004. — № 1. — С. 14-20.
5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. — К., 2004. — 84 с.
6. Вєревкина И. В., Точилкин А. И., Попова Н. А. Колориметрический метод определения SH-групп и -S-S-связей в белках при помощи 5,5-дитиобис (2-нитробензойной) кислоты // *Совр. методы биохимии.* — М.: Медицина, 1977. — С. 223-231.
7. Путилина Ф. Е. Определение активности глутатионредуктазы // *Методы биохимических исследований (Липиды и энергетический обмен)* / Под ред. М. И. Прохоровой. — Л., 1982. — С. 181-183.

8. *Стальная И. Д.* Метод определения диеновых конъюгатов высших жирных кислот // *Современные методы в биохимии* / Под ред. В. Н. Ореховича. — М., 1977. — С. 63-64.

9. *Шталь Э.* Хроматография в тонких слоях. — М., 1976. — С. 221-223.

10. *Беляева Л. М., Хрустов А. П.* Функциональные заболевания сердеч-

но-сосудистой системы у детей. — Мн.: Амалфея, 2000. — 208 с.

11. *Титов В. Н.* Функциональная роль холестерина: различие пулов холестерина в клетке и отдельных классах липопротеидов крови // *Клин. лаб. диагностика.* — 2000. — № 3. — С. 3-12.

12. *Особенности* липидного обмена при наследственной стресс-инду-

цированной артериальной гипертензии / В. А. Ефремов, А. Р. Антонов, Ю. В. Начаров и др. // Там же. — № 2. — С. 14-16.

13. *Thiol oxidation and reduction in MHC-restricted antigen processing and presentation* / P. Cresswell, B. Arunachalam, N. Bangia et al. // *Immunol Res.* — 1999. — Vol. 19. — N 2-3. — P. 191-200.

UDK 613.15:613.63]:612.014.1:517.125-616.12.008.331.1

С. А. Тихонова, О. О. Пахомова, Т. В. Волковинська  
ЛІПІДНИЙ СКЛАД ЕРИТРОЦИТІВ, СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНОЇ І ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМ ПЛАЗМИ КРОВІ У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Вивчався спектр ліпідів еритроцитів, процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і стан антиоксидантної системи (АОС) плазми залежно від успадкованої схильності до АГ у чоловіків віком 18–35 років із високим нормальним рівнем АТ і 1-м ступенем АГ та у 30 здорових одностатевих. У пацієнтів з успадкованою схильністю до АГ (УСАГ) порівняно зі здоровими чоловіками та пацієнтами без сімейного анамнезу за АГ в еритроцитах визначено зменшення вмісту вільних ЖК і ФЛ, збільшення вмісту ЕХС і зростання співвідношення ВХ/ФЛ. У молодих чоловіків із високим нормальним рівнем АТ і 1-м ступенем АГ незалежно від сімейного анамнезу за гіпертензією визначається активація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у плазмі крові, а стан антиоксидантної системи (АОС) залежить від успадкованої схильності до АГ.

**Ключові слова:** ліпіди, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, тіол-дисульфідна система, клітинна мембрана, артеріальна гіпертензія, спадковість, вік.

UDC 613.15:613.63]:612.014.1:517.125-616.12.008.331.1

S. A. Tikhonova, O. O. Pakhomova, T. V. Volkovynska  
ERYTHROCYTE LIPID PROFILE, PEROXIDATION STATUS OF LIPIDS, ANTIOXIDATION AND THIOL-DISULFID SYSTEMS OF BLOOD PLASMA IN YOUNG MEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Erythrocyte lipid profile, peroxidation status of lipids (POL), antioxidation (AOS) and thiol-disulfide systems of plasma were studied in men of 18–35 years old with high normal blood pressure and the 1st grade of arterial hypertension in dependence on hereditary predisposition to hypertension and in 30 healthy men of the same age. Decreasing level of free fatty acids and phospholipids, increasing contents of cholesterol esters and the cholesterol/phospholipids ratio were revealed in the patients with hereditary predisposition to hypertension (HPH) in comparison with healthy men and patients without family anamnesis of hypertension. The activation of POL in plasma was revealed in the young men with high normal blood pressure and the 1st grade of arterial hypertension independently on family anamnesis of hypertension. AOS status in plasma depended on hereditary predisposition to hypertension.

**Key words:** lipids, per oxidation status of lipids, antioxidation and thiol-disulfide systems, cell membrane, arterial hypertension, heredity, age.

UDK 611.013.12:614.878:546.173:612-092.9

О. Л. Холодкова, канд. мед. наук, доц.,  
Д. М. Пихтєєв,  
А. Л. Щербатюк

## МОРФОМЕТРИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТАДІЙ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ МИШЕЙ В УМОВАХ ДІЇ НІТРИТУ НАТРІЮ

*Одеський державний медичний університет*

### Вступ

Нітрит натрію  $\text{NaNO}_2$ , що надходить в організм у помірних дозах, може стимулювати низку фізіологічних про-

цесів. Як будь-які нітрати і нітрити,  $\text{NaNO}_2$  є екзогенним донатором оксиду азоту (NO). В організмі NO синтезується клітинами з амінокислоти L-аргініну. Цей процес ката-

лізує фермент NO-синтаза (NOS). Діючи в стандартних умовах, NO активує клітинний фермент гуанілатциклазу (ГЦ), що приводить до утворення циклічного гуанозинмо-

нофосфату (цГМФ), який і визначає всі ефекти NO: вазодилатацію, нейротрансмісію, зниження агрегації тромбоцитів, участь у реакціях імунної системи, регуляцію тонуусу гладких м'язів та ін. Вивчено вплив NO на дихальну, травну, видільну системи [1–3].

Науково-технічний прогрес і, як наслідок, інтенсифікація виробництва азотних добрив, широке застосування нітратів і нітритів у промисловості призвели до того, що гомеостаз організму, забезпечений у процесі еволюції біохімічними механізмами, виявився дуже нестійким до дії підвищених концентрацій оксиду азоту. Нині визначені NO-залежні механізми стимуляції репродуктивної системи у самців, що одержували 0,3%-й розчин  $\text{NaNO}_2$  у вигляді пиття, внаслідок чого у них виникли деякі зміни гормональних показників і показників маси статевих залоз у бік збільшення [4]. Проте морфологічного і морфометричного вивчення стану репродуктивних органів самців в умовах підвищених концентрацій нітритів натрію не проводилося.

**Метою** даного дослідження стало вивчення морфологічного стану сперматогенного епітелію (СЕ) самців мишей в умовах екзогенного надходження донаторів оксиду азоту у вигляді нітритів натрію.

#### Матеріали та методи дослідження

Експеримент був проведений на 75 статевозрілих самцях мишей лінії ICR масою 28–32 г. Тварини були поділені на дві групи, перша з яких (30 тварин) одержувала 0,03%-й водний розчин  $\text{NaNO}_2$  протягом 20 днів, а друга (30 тварин) — 0,3%-й водний розчин  $\text{NaNO}_2$  протягом 10 днів. Контрольну групу склали 15 тварин, які споживали чисту перетворену водопровідну воду. Виведення тварин з експерименту здійснювалося під лег-

ким ефірним наркозом методом дислокації шийних хребців на 10, 20 і 30-й день після закінчення напування. Виділені тестикули фіксували в 10%-му нейтральному формаліні. Через добу вирізували блоки тканини завтовшки 0,5 см, проводили через спирти зростаючої концентрації та заливали в парафін. З одержаних парафінових блоків виготовляли мікротомні зрізи завтовшки 3–5 мкм і забарвлювали гематоксилін-еозинном.

Одержані препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа «LEICA-DMLS». У роботі використовували фотометричну систему «Видеотест-Мастер» разом із світлооптичним мікроскопом «LEICA-DMLS». Морфометричні вимірювання проводили в програмному пакеті «Видеотест-Морфологія» з внутрішнім вимірювальним стандартом. Підраховували кількість каналців із десквамованим епітелієм, співвідношення площі просвіту каналців і площі, зайнятої СЕ в V і VII стадіях сперматогенезу [5], а також індекс сперматогенезу в цих же стадіях за формулою:

$$I = \Sigma a/b,$$

де  $a$  — кількість рядів СЕ перших трьох шарів;  $b$  — кількість каналців, що підраховували [6].

Подальша обробка одержаних даних проводилася з використанням програмного пакета статистичного аналізу «Статистика-6».

#### Результати дослідження та їх обговорення

При підрахуванні кількості каналців із десквамованим епітелієм (рис. 1) спостерігається різна реакція експериментальних тварин на підвищену концентрацію в організмі нітритів натрію. Тварини першої групи відреагували відносно плавним збільшенням кількості таких каналців. У тварин другої групи відбулося різке збільшення їх числа з подальшим різким зниженням майже до контрольних значень. Такі виражені зміни показників у тварин, що вживали розчин більшої концентрації, свідчать про його значну пошкоджуючу дію й адекватні адаптаційні механізми організму цих тварин, що



Рис. 1. Кількість каналців із десквамованим епітелієм

спрацьовують. У той же час на тваринах першої групи, що вживали розчин нітриту натрію меншої концентрації, дія виявилася значно слабкіше. Одержані результати не суперечать існуючим у літературі даним про здатність підвищених концентрацій оксиду азоту викликати некроз епітеліальних і, зокрема, ендотеліальних клітин [7; 8].

Площа просвіту каналців в обох групах тварин у відповідь на введення нітриту спочатку зменшується, але надалі зростає. У табл. 1 показані зміни даного показника в V і VII стадіях, причому у тварин першої групи площа просвіту збільшується швидше, ніж у тварин другої групи. Первинне зменшення площі просвітів, імовірно, відбува-

ється внаслідок проліферації SE у відповідь на загибель гермінативних клітин із подальшим виснаженням резервних факторів, необхідних для процесів сперматогенезу.

Індекс сперматогенезу (рис. 2) в обох групах вищий, ніж у контролі, причому даний показник значно вищий для V стадії сперматогенезу, що характеризує стан незрілих форм гермінативних клітин (відомо [9], що сперматогенез у мишей триває 35 днів), і з часом цей термін продовжує збільшуватися. Це свідчить про стимуляцію регенеративних процесів у репродуктивних органах самців, що підсилюють сперматогенну активність. У тварин першої групи ці процеси більш виражені та стійкіші, ніж другої.

Було вивчено зміну деяких параметрів різних шарів SE, а саме: товщину шару сперматогоній, сперматоцитів 1-го порядку, сперматоцитів 2-го порядку і сперматид, а також площі їхніх клітин і ядер (табл. 2). У результаті проведених досліджень виявилось, що найбільш виразно змінюються показники, які характеризують стан сперматоцитів 1-го і 2-го порядків. Так, товщина їх шарів вірогідно зменшувалася в обох групах і, не дивлячись на істотну тенденцію до збільшення з часом, так і не нормалізувалася до кінця експерименту. Те ж стосується і площ

Площі просвітів каналців

Таблиця 1

День після закінчення напування	Контроль		Перша група		Друга група	
	V стадія	VII стадія	V стадія	VII стадія	V стадія	VII стадія
10	43,4±4,3	139,1±9,2	10,2±0,8	35,5±3,4	14,1±1,2	11,3±1,0
20	43,4±4,3	139,1±9,2	66,4±5,2	115,0±7,4	22,2±2,1	45,4±3,8
30	43,4±4,3	139,1±9,2	78,1±6,1	133,2±7,5	86,2±6,7	120,1±8,4

Примітка. У табл. 1, 2: усі дані вірогідні відносно контролю.

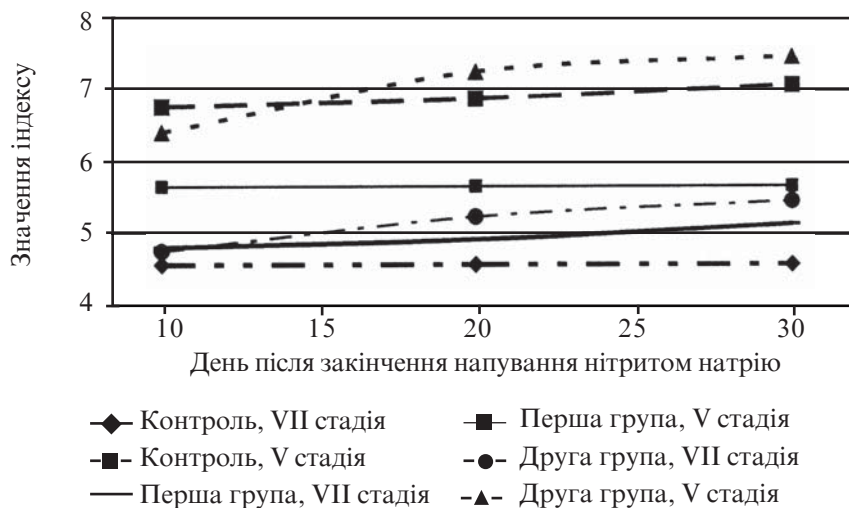


Рис. 2. Індекс сперматогенезу

Параметри змін морфометричних показників шарів сперматогенного епітелію

Таблиця 2

Показник, день	Сперматогонії		Сперматоцити 1-го порядку		Сперматоцити 2-го порядку та сперматиди	
	Площа клітин	Площа ядер	Площа клітин	Площа ядер	Площа клітин	Площа ядер
Контроль	12,98±1,70	10,54±1,20	21,51±2,80	15,06±3,20	13,88±1,70	9,71±1,40
Перша група, 10-й	11,17±2,20	6,99±1,50	16,54±1,90	11,41±1,50	11,69±1,40	7,46±0,90
20-й	9,02±1,70	6,35±1,20	15,67±1,80	10,60±1,60	9,61±1,30	6,54±0,90
30-й	9,55±1,30	7,25±1,30	17,98±2,00	12,49±1,60	12,06±1,60	8,56±1,10
Друга група, 10-й	9,01±1,30	6,55±0,80	16,23±2,30	10,06±1,20	9,37±1,20	6,10±0,90
20-й	10,13±1,50	7,46±1,30	18,78±2,10	13,31±1,50	12,42±1,70	8,57±1,20
30-й	10,26±1,30	7,17±1,10	20,15±3,70	12,76±2,20	13,15±2,10	8,59±1,20

сперматоцитів: зменшення в усіх спостережуваних термінах в обох групах тварин, із подальшим збільшенням тільки в другій групі, але не до контрольних значень. Морфометричні параметри диференційованих клітин зазнавали коливань, але статистичної вірогідності не мали. У будь-якому разі очевидно, що нітрит натрію підсилює сперматогенез лише в період своєї циркуляції в крові в підвищених концентраціях. Після його повної утилізації ніяких послідових реакцій і залишкових явищ не спостерігається і сім'яні каналці практично не відрізняються від таких у тварин контрольної групи.

Відомо [7], що під час надходження в організм нітриту іони  $\text{NO}_2^-$  протягом 1–2 год перетворюються на оксид азоту, а в подальшому, у вигляді іонів  $\text{NO}_3^-$ , — нітросполуки виводяться з організму. Отже,  $\text{NO}$  у зв'язаній із гемоглобіном формі може транспортуватися в організмі ссавців на великі відстані від місця введення, вступати в подальші перетворення і виконувати свою функцію достатньо довго. Можна сподіватися на значні зміни в організмі внаслідок впливу екзогенних донаторів оксиду азоту, що і продемонстровано нами на прикладі репродуктивної системи самців мишей.

## Висновки

1. Нітрит натрію істотно впливає на стан репродуктивної системи самців мишей і реалізує свої ефекти за допомогою утворення оксиду азоту.

2. Дія нітриту натрію на сім'яники мишей морфологічно і морфометрично виявляється двояко: пошкоджуючи сперматогенний епітелій з одного боку і активуючи процеси сперматогенезу — з другого.

3. Інтенсифікація сперматогенезу відбувається внаслідок збільшення кількості сперматогенних клітин.

4. Виразність і динаміка змін параметрів генерацій клітин залежать від концентрації розчину нітриту натрію.

5. Зі збільшенням терміну від моменту закінчення напування розчином нітриту натрію, морфометричні показники клітин сперматогенного епітелію поліпшуються, хоча і не всі з них досягають контрольних значень.

Існує необхідність комплексного вивчення дії екзогенних донаторів оксиду азоту на репродуктивну систему самців експериментальних тварин, включаючи визначення біохімічних параметрів сім'яної рідини, гормонального статусу організму, а також особливості центральної регуляції змін, що виникають, із метою уточнення патогенезу їх розвитку.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Журавлева И. А., Мелентьев И. А., Виноградов Н. А. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии // *Клин. медицина.* — 1997. — Т. 75, № 4. — С. 18-21.

2. Невзорова В. А., Зуга М. В., Гельцер Б. И. Роль окиси азота в регуляции легочных функций // *Тер. архив.* — 1997. — Т. 69, № 3. — С. 68-73.

3. Bachmann S., Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization and function // *Am. J. Kidney Dis.* — 1994. — Vol. 24. — P. 112-129.

4. Запорожан В. М., Гоженко А. І., Савицький А. І. NO-залежні механізми стимуляції репродуктивної системи самців. — Одеса: Одес. держ. ун-т, 2001. — 122 с.

5. Холодкова Е. Л., Пыхтеев Д. М., Щербатюк А. Л. Морфофункциональное состояние сперматогенного эпителия в цикле сперматогенеза у мышей // *Вісник морфології.* — 2005. — Т. 11, № 2. — С. 216-218.

6. Ухов Ю. И., Астраханцев А. Ф. Морфологические методы в оценке функционального состояния семенников // *Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии.* — 1983. — Т. 34, № 3. — С. 66-73.

7. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин, Е. С. Косицин. — М.: Наука, 1998. — 159 с., 69 ил.

8. Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures / V. L. Dawson, T. M. Dawson, E. D. London et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. US.* — 1991. — Vol. 88, N 14. — P. 6368-6371.

9. Райцина С. С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции. — М.: Наука, 1985. — 206 с.

УДК 611.013.12:614.878:546.173:612-092.9

О. Л. Холодкова, Д. М. Пыхтеев, А. Л. Щербатюк

### МОРФОМЕТРИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТАДІЙ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ МИШЕЙ В УМОВАХ ДІЇ НІТРИТУ НАТРІЮ

Розглянуто вплив різних доз нітриту натрію на сперматогенез мишей. У результаті проведених морфологічних і морфометричних досліджень виявлено, що реакція окремих популяцій клітин сперматогенного епітелію на підвищену концентрацію нітриту натрію в організмі мишей не однакова і характеризує його стимулювальний вплив на сперматогенез.

**Ключові слова:** сперматогенез, миші, тестикули, нітрит натрію, морфологія.

UDC 611.013.12:614.878:546.173:612-092.9

O. L. Kholodkova, D. M. Pykhteyev, A. L. Scherbatyuk

### MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE STAGES OF SPERMATOGENESIS IN MICE UNDER SODIUM NITRITE ACTION

Influence of different doses of sodium nitrite on spermatogenesis of mice is considered in the article. The result of conducted morphological and morphometric researches revealed that the reaction of different populations of cells of spermatogenic epithelium on the increased concentration of sodium nitrite in the organism of mice is not identical and characterizes its stimulant action on spermatogenesis.

**Key words:** spermatogenesis, mice, testis, sodium nitrite, morphology.

## ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ АНТИОКСИДАНТІВ НА ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ НАДХОДЖЕННІ АМІННОЇ СОЛІ 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

*Українська медична стоматологічна академія, Полтава*

У світі щороку реєструється більш ніж 1 млн отруєнь пестицидами, при цьому на кожні 500 випадків інтоксикації припадає 1 випадок із летальним кінцем. Більшість отруєнь пестицидами пов'язані з порушенням правил їх застосування, виготовлення робочих розчинів й нагромадженням залишкової кількості в об'єктах навколишнього середовища [1; 2]. Аналіз етіології та структури отруєнь у хворих за минулі 15 років підтверджує, що серед групових професійних інтоксикацій 47,3 % припадає на отруєння пестицидами на основі 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти (2,4-Д) [1]. При довготривалому впливі пестицидів — похідних 2,4-Д — на організм людини можуть виникати морфологічні зміни різних органів і систем [2; 3], що, на думку деяких авторів, зумовлено активацією вільнорадикального перекисного окиснення (ВРПО) ліпідів [2; 4]. Вищевказане свідчить про раціональність використання для профілактики та лікування наслідків отруєння пестицидами цієї групи препаратів з антиоксидантною дією.

**Метою** даної роботи є вивчення впливу комплексу антиоксидантів на показники ВРПО ліпідів й активність антиоксидантних ферментів у щурів при хронічному надходженні аміної солі 2,4-Д.

### Матеріали та методи дослідження

Експеримент проведено на 5 групах щурів-самців лінії Вістар масою 170–190 г. Десять щурів увійшли до інтактної групи, яка протягом експерименту утримувалася в умовах віварію по 5 тварин у клітках (1-ша група); 2-га і 3-тя групи містили по 7 щурів-самців, яким протягом 15 діб вводили внутрішньошлунково пестицид 2,4-Д дозою 120 мг/кг. Третя група додатково отримувала комплекс антиоксидантів:  $\alpha$ -токоферолу ацетат (0,01 г/кг маси), кверцетин (0,02 г/кг маси), аскорбінову кислоту (0,02 г/кг маси) внутрішньошлунково. Щурам-самцям 4-ї та 5-ї груп (по 14 тварин) вводили токсикант внутрішньошлунково протягом 30 діб такою ж дозою, а тваринам 5-ї групи додатково вводили комплекс антиоксидантів вищевказаною дозою протягом 30 діб.

Евтаназію щурів здійснювали під гексеналовим наркозом (50 мг/кг маси тіла) шляхом взяття крові з серця до його зупинки. Проводили оцінку загальносоматичних показників — маси, стану шерсті, рухливості — та дослідження біохімічних показників. У крові визначали рівень спонтанного гемолізу еритроцитів (СГЕ), для чого досліджували

фізико-хімічні властивості еритроцитів при інкубації в фосфатному буфері (рН — 7,4) протягом 4 год при температурі 37 °С. Рожеве забарвлення, яке реєструється, зумовлене гемоглобіном еритроцитів внаслідок перекисного окиснення фосфоліпідів мембран, що дозволяє зробити висновок про забезпеченість мембран еритроцитів гідрофобними антиоксидантами [5]. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за здатністю адреналіну самоокиснюватись у лужному середовищі з генерацією супероксиданіонрадикалу; в присутності СОД швидкість реакції знижується. Порівняння швидкості окиснення контрольної та дослідної проби дозволяє зробити висновок про активність ензиму [6]. Активність каталази печінки та мозку досліджували за властивостями перекису водню утворювати з солями молібдену стійкий забарвлений комплекс [7]. У сироватці визначали активність церулоплазміну за реакцією окиснення *n*-фенілендіаміну, яка відбувається у його присутності [8]. Рівень ВРПО ліпідів оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів [3], принцип методу базується на їх властивості поглинати світлове випромінювання в ультрафіолетовій ділянці спектра. У тканинах печінки та мозку досліджували рівень



ВРПО-продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактанти) [9]. Принцип ґрунтується на здатності малонового діальдегіду реагувати з ТБК з утворенням триметинового комплексу, який має рожеве забарвлення; інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації ТБК-реактантів. Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію Стюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Хронічне надходження пестициду 2,4-Д щурам-самцям обумовило зміни загальносоматичних і біохімічних показників крові та тканин. Твари-

ни 2-ї групи повільно набирали масу (з  $180,0 \pm 1,8$  г до  $189,0 \pm 2,2$  г,  $P < 0,1$ ), у них знизився апетит, спостерігались агресивність, кволість, тьмяна волога шерсть. Аналіз біохімічних показників свідчить, що у тварин цієї групи вірогідно підвищився рівень проміжних продуктів ВРПО ліпідів — дієнових кон'югатів ( $P < 0,001$ ) і ТБК-реактантів у тканинах печінки та мозку ( $P < 0,001$ ). Знизилася забезпеченість еритроцитарних мембран гідрофобними антиоксидантами ( $P < 0,001$ ) порівняно з показниками інтактних тварин (табл. 1). Вивчення активності антиоксидантних ферментів у крові та тканинах (печінка, мозок) тва-

рин 2-ї групи показало, що при хронічному надходженні токсиканту вірогідно знизилась активність досліджуваних ферментів — СОД, каталази та церулоплазмину — порівняно з інтактними тваринами. Лише в печінці спостерігалася тенденція до зниження активності каталази (див. табл. 1).

Тварини 3-ї групи на фоні хронічного введення 2,4-Д додатково отримували комплекс антиоксидантів. У дослідних щурів підвищився апетит, зросла маса тіла (середня маса до експерименту —  $170,3 \pm 3,3$  г; наприкінці досліду —  $193,2 \pm 3,1$  г ( $P < 0,002$ )). Введення комплексу антиоксидантів знизило рівень продук-

Таблиця 1

Вплив 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти на біохімічні показники в крові й тканинах щурів та їх корекція комплексом антиоксидантів протягом 15 діб

Біохімічні показники	Інтактні тварини (1-ша група)	Введення 2,4-Д (2-га група)	Введення 2,4-Д + комплекс антиоксидантів (3-тя група)
СГЕ, %	$7,2 \pm 1,9$	$23,6 \pm 2,8$ $P_{1-2} < 0,001$	$10,5 \pm 1,2$ $P_{1-3} < 0,25$ $P_{2-3} < 0,001$
Дієнові кон'югати, ммоль/л	$3,80 \pm 0,56$	$10,06 \pm 1,02$ $P_{1-2} < 0,001$	$6,4 \pm 1,9$ $P_{1-3} < 0,25$ $P_{2-3} < 0,05$
ТБК-реактанти, нмоль/г печінка	$79,5 \pm 5,7$	$191,0 \pm 18,4$ $P_{1-2} < 0,001$	$110,3 \pm 8,2$ $P_{1-3} < 0,002$ $P_{2-3} < 0,001$
мозок	$31,2 \pm 3,9$	$67,4 \pm 6,4$ $P_{1-2} < 0,001$	$44,04 \pm 3,33$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,002$
Каталаза, ммоль/(хв·г) печінка	$2,01 \pm 0,32$	$1,54 \pm 0,02$ $P_{1-2} < 0,1$	$2,25 \pm 0,04$ $P_{1-3} < 0,5$ $P_{2-3} < 0,05$
мозок	$0,204 \pm 0,016$	$0,104 \pm 0,013$ $P_{1-2} < 0,001$	$0,229 \pm 0,017$ $P_{1-3} < 0,5$ $P_{2-3} < 0,01$
СОД, % кров	$78,9 \pm 3,2$	$62,4 \pm 3,1$ $P_{1-2} < 0,002$	$73,21 \pm 1,70$ $P_{1-3} < 0,25$ $P_{2-3} < 0,01$
печінка	$71,2 \pm 3,5$	$54,29 \pm 4,90$ $P_{1-2} < 0,01$	$66,27 \pm 4,70$ $P_{1-3} < 0,25$ $P_{2-3} < 0,1$
мозок	$83,4 \pm 4,6$	$70,5 \pm 3,8$	$80,03 \pm 1,20$
Церулоплазмін, ОД/мл	$56,7 \pm 3,1$	$34,5 \pm 2,4$ $P_{1-2} < 0,001$	$48,5 \pm 2,4$ $P_{1-3} < 0,1$ $P_{2-3} < 0,002$

тів ВРПО ліпідів — рівень ТБК-реактивів вірогідно знизився у тканинах печінки ( $P < 0,001$ ) та мозку ( $P < 0,002$ ); також сповільнювалося зниження забезпеченості еритроцитарних мембран гідрофобними антиоксидантами — рівень СГЕ у щурів 3-ї групи становив ( $10,5 \pm 1,2$ ) %, тимчасомі як під впливом токсиканту він становив ( $23,6 \pm 2,8$ ) % ( $P < 0,001$ ). При цьому спостерігалось зниження рівня дієнових кон'югатів у крові: у щурів 3-ї групи він дорівнював ( $6,4 \pm 1,9$ ) ммоль/л, а під впли-

вом токсиканту — ( $10,06 \pm 1,02$ ) ммоль/л ( $P < 0,05$ ). Вивчення активності антиоксидантних ферментів у щурів 3-ї групи довело, що активність СОД і каталази у тканинах печінки та мозку суттєво не відрізнялася від показників у інтактних тварин (див. табл. 1). Активність церулоплазміну збільшилася порівняно з показниками тварин 2-ї групи ( $P < 0,002$ ).

При більш тривалому впливі токсиканту (4-та група) спостерігалась тенденція до зниження маси ( $P < 0,1$ ), значне

випадання шерсті, зменшення рухливості.

Спостерігалось подальше зростання рівня СГЕ, дієнових кон'югатів, а рівень ТБК-реактивів знижувався порівняно з показниками тварин 2-ї групи, але вірогідно перевищував величини інтактних тварин (табл. 2). При дослідженні активності антиоксидантних ферментів виявлено двоякі зміни: рівень СОД у крові та тканині мозку надалі знижувався, як і рівень каталази у печінці; а рівень церулоплазміну, СОД у печінці та катала-

Таблиця 2

**Вплив 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти на біохімічні показники в крові й тканинах щурів та їх корекція комплексом антиоксидантів протягом 30 діб**

Біохімічні показники	Інтактні тварини (1-ша група)	Введення 2,4-Д (4-та група)	Введення 2,4-Д + комплекс АО (5-та група)
СГЕ, %	$7,2 \pm 1,9$	$27,3 \pm 3,7$ $P_{1-4} < 0,001$	$8,45 \pm 1,87$ $P_{1-5} < 0,5$ $P_{4-5} < 0,001$
Дієнові кон'югати, ммоль/л	$3,80 \pm 0,56$	$12,3 \pm 1,4$ $P_{1-4} < 0,001$	$6,5 \pm 1,9$ $P_{1-5} < 0,1$ $P_{4-5} < 0,02$
ТБК-реактанти, нмоль/г			
печінка	$79,5 \pm 5,7$	$130,08 \pm 11,80$ $P_{1-2} < 0,002$	$99,3 \pm 4,1$ $P_{1-5} < 0,002$ $P_{4-5} < 0,02$
мозок	$31,2 \pm 3,9$	$49,5 \pm 4,2$ $P_{1-4} < 0,01$	$34,25 \pm 1,10$ $P_{1-5} < 0,05$ $P_{4-5} < 0,002$
Каталаза, ммоль/(хв·г)			
печінка	$2,01 \pm 0,32$	$1,37 \pm 0,1$ $P_{1-4} < 0,05$	$2,23 \pm 0,15$ $P_{1-5} < 0,5$ $P_{4-5} < 0,002$
мозок	$0,204 \pm 0,016$	$0,121 \pm 0,017$ $P_{1-4} < 0,001$	$0,194 \pm 0,014$ $P_{1-5} < 0,5$ $P_{4-5} < 0,05$
СОД, %			
кров	$78,9 \pm 3,2$	$57,3 \pm 3,7$ $P_{1-4} < 0,001$	$69,71 \pm 2,30$ $P_{1-5} < 0,05$ $P_{4-5} < 0,02$
печінка	$71,2 \pm 3,5$	$57,5 \pm 2,6$ $P_{1-4} < 0,01$	$66,4 \pm 4,3$ $P_{1-5} < 0,5$ $P_{4-5} < 0,05$
мозок	$83,4 \pm 4,6$	$59,2 \pm 3,7$ $P_{1-4} < 0,001$	$79,0 \pm 3,0$ $P_{1-5} < 0,25$ $P_{4-5} < 0,002$
Церулоплазмін, ОД/мл	$56,7 \pm 3,1$	$39,8 \pm 2,4$ $P_{1-4} < 0,001$	$49,29 \pm 2,23$ $P_{1-5} < 0,1$ $P_{4-5} < 0,02$

зи мозку підвищився порівняно з показниками тварин, які отримували пестицид протягом 15 діб (див. табл. 2).

Введення комплексу антиоксидантів на фоні 30-денного отримання пестициду (5-та група) знизило рівень дієнових кон'югатів ( $P < 0,01$ ), ТБК-реактантів у тканинах печінки ( $P < 0,02$ ), мозку ( $P < 0,002$ ) порівняно з показниками тварин 4-ї групи (див. табл. 2). При дослідженні рівня забезпеченості еритроцитарних мембран гідрофобними антиоксидантами виявлена нормалізація показника СГЕ. Також спостерігалася нормалізація активності досліджуваних антиоксидантних ферментів — каталази в тканинах, СОД у печінці та мозку. Активність СОД у крові була вірогідно вищою, ніж у 4-й групі тварин ( $P < 0,02$ ). Аналогічна динаміка спостерігалася щодо активності церулоплазміну (див. табл. 2).

Отже, при хронічному надходженні пестициду 2,4-Д у тварин зростала інтенсивність ВРПО ліпідів, що може бути зумовлено початком процесів окисного фосфорилування з наступним порушенням енергетичного обміну та спрямуванням його на вільнорадикальний шлях, що, зрештою, зумовлює посилення  $\beta$ -окиснення жирних кислот і підвищення ВРПО ліпідів [10]. Це сприяє активації ВРПО ліпідів і зниженню антиоксидантної забезпеченості, на що вказує підвищення рівня СГЕ та зниження активності більшості вивчених антиоксидантних ферментів.

Введення комплексу антиоксидантів в умовах експерименту сприяло нормалізації біохімічних показників, відображуючих стан ВРПО ліпідів й активність антиоксидантних ферментів. Протективні властивості комплексу антиоксидантів зумовлені прямими антирадикальними властивостями

компонентів комплексу, а також можливістю функціонувати в складі антирадикального ланцюга системи антиоксидантного захисту [11]. Усуваючи пошкоджуючу дію агресивних продуктів ВРПО ліпідів й активних форм кисню, комплексний препарат запобігає розвитку морфофункціональних змін, які спостерігаються при хронічній інтоксикації 2,4-ДА. Слід зазначити, що, за даними деяких авторів, аналогічний комплекс антиоксидантів виявляє захисні властивості при хронічній інтоксикації пестицидами інших груп [12; 13].

### Висновки

Отримані дані свідчать про доцільність застосування комплексу антиоксидантів в умовах хронічного надходження похідних 2,4-дихлорфеноксоцтової кислоти, особливо в період недостатнього надходження екзогенних антиоксидантів (зима — весна, вплив екологічних факторів, що, ініціюють ВРПО ліпідів та ін).

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Острые и хронические интоксикации пестицидами, оценка интенсивности реализованного профессионального риска и прогнозирования характера течения* / Г. М. Балан, А. И. Иванова, С. И. Иванова и др. // Тези доп. 2-го з'їзду токсикологів України. — К., 2004. — С. 147-149.
2. *Острое групповое отравление гербицидом диканит 600 на основе 2,4-дихлорфеноксуксусной кислоты и меры профилактики* / Г. М. Балан, С. Г. Сергеев, Т. В. Мымренко и др. // Современные проблемы токсикологии. — 2003. — № 3. — С. 52-58.
3. *Воскресенский О. М., Дельва В. А., Дудченко М. А.* Методы диагностики метаболических нарушений при атеросклерозе и дифференцированное применение противоатеросклеротических средств: Метод. рекомендации. — Полтава, 1982. — 26 с.
4. *Гришук М. І.* Вплив токсикантів кадмію та пестициду 2,4-Д на стан слизової оболонки тонкої кишки // Вісник проблем біології та медицини. — 2004. — Вип. 3. — С. 63-66.

5. *Спиричев В. В., Матиус И. И., Кронштейн Л. М.* Витамин Е // Экспериментальная витаминология. — Минск: Наука и техника, 1979. — С. 18-57.

6. *Брусов О. С., Герасимов А. М., Панченко Л. Ф.* Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на аутоокисление адреналина // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1976. — № 1. — С. 33-35.

7. *Метод определения активности каталазы* / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16-19.

8. *Колб В. Г., Камышников В. С.* Клиническая биохимия. — Минск: Беларусь, 1976. — 311 с.

9. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.

10. *Цвєткова Я. А., Бобирьов В. М.* Показники вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у щурів при хронічному надходженні пестициду — аміної солі 2,4-дихлорфеноксоцтової кислоти // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2005. — № 1-2. — С. 6-9.

11. *Параніч А. В.* Молекулярні та фізіологічні дії вітаміну Е: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — К., 1996. — 47 с.

12. *Применение силимарина и  $\alpha$ -токоферола для коррекции метаболических и морфофункциональных нарушений в печени крыс при интоксикации полихлорированными бифенилами* / В. А. Мышкин, Р. Б. Ибатуллина, И. Л. Гуляева и др. // Токсикол. вестник. — 2004. — № 3. — С. 30-33.

13. *Островська Г. Ю., Петрова Т. А., Бобирьов В. М.* Перспективи використання природних антиоксидантів при хронічній інтоксикації похідними дітіокарбаматів // Тези доп. 2-го Нац. з'їзду фармакологів України. — Дніпропетровськ, 2001. — С. 185.

### ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ АНТИОКСИДАНТІВ НА ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ НАДХОДЖЕННІ АМІННОЇ СОЛІ 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

В експерименті на білих щурах моделювали хронічну інтоксикацію пестицидом аміною сіллю 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти протягом 15 та 30 діб. Описані біохімічні зміни у тканинах і крові пов'язані з активацією вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів. Застосування комплексу антиоксидантів гальмує інтенсивність вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів і підвищує активність антиоксидантних ферментів, що свідчить про доцільність використання цього препарату з метою лікування та профілактики наслідків токсичного впливу аміної солі 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти.

**Ключові слова:** амінна сіль 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти, вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів, антиоксиданти.

### THE INFLUENCE OF THE COMPLEX OF ANTIOXIDANTS ON INDICES OF THE FREE RADICAL PEROXYDATION OF LIPIDS AND THE ACTIVITY OF ANTIOXYDATIVE FERMENTS UNDER CHRONIC RECEIPT OF AMINE SOLT OF 2.4 DICHLORPHENOXYACETIC ACID

The chronic intoxication was modulated by pesticides amine solt of 2.4 dichlorphenoxyacetic acid administration for 15 and 30 days in white rats trials. Described biochemical changes in tissues and blood are connected with activation of the free radical peroxydation of lipids. The using of the complex of antioxidants decreases the intensity of the free radical peroxydation of lipids and increases the activity of antioxydative ferments, it indicates about the practicability of the using of this preparation with the aim of treatment and prevention of the consequences after toxic influence of amine solt of 2.4 dichlorphenoxyacetic acid.

**Key words:** amine solt of 2.4 dichlorphenoxyacetic acid, free radical peroxydation of lipids, antioxidants.

УДК 577.124+612.81+616.379-008.64

Ю. В. Цісельський, канд. мед. наук,  
А. П. Левицький\*, д-р біол. наук, проф.

## ВПЛИВ ІНУЛІНУ НА СТАН ЗОРУ І ДЕЯКІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ

Обласна клінічна лікарня,

\*Інститут стоматології АМН України, Одеса

Майже 50–70 % хворих на цукровий діабет страждають тією чи іншою мірою від діабетичної ретинопатії, яка, залежно від клінічних проявів, поділяється на непроліферативну (НДР), препроліферативну (ППДР) та проліферативну (ПДР) форми [6; 7; 9], з яких найчастіше трапляються НДР і ПДР.

Відомо, що тяжкість перебігу цукрового діабету та його ускладнень суттєво залежить від стану мікробіоценозу кишечника [3; 11].

Одним із важливих регуляторів мікробіоценозу є пребіотики — речовини, які стимулюють ріст пробіотичної мікрофлори [12].

Як пребіотик часто використовують вуглевод інулін — поліфруктозид, в основі якого лежить β-фруктозидний зв'язок, що не розщеплюється ферментами макроорганізму, однак легко гідролізується пробіотичними бактеріями [5].

**Метою** даного дослідження стало вивчення впливу тривалого прийому інуліну на функціональний стан органу зору і низку біохімічних показників крові, які характеризують адаптаційно-трофічні процеси в організмі.

### Матеріали та методи дослідження

Було досліджено 54 хворих (108 очей) на цукровий діабет

II типу з проявами діабетичної ретинопатії (НДР — 31 пацієнт, ПДР — 23 пацієнти). Пацієнтів було поділено на 2 групи: основну, з 34 хворих (НДР — 21 пацієнт і ПДР — 13 пацієнтів), яка отримувала базову терапію й інулін, і групу порівняння з 20 хворих (по 10 пацієнтів із НДР і ПДР), які отримували лише базову терапію. Базова терапія включала препарати, які нормалізують рівень глюкози крові (пероральні засоби й інсулін), вітаміни А, Е та С, аскорутин, доксіум, емоксипін, солкосерил, ліпоєву кислоту.

Стан органу зору та біохімічні показники сироватки крові визначали в день надхо-

дження в клініку, через 4 тиж та через 3 міс після курсу лікування препаратом інуліну з цикорію (ТУ У 15.8 — 13903778-93-2003, гігієнічний висновок МОЗ У № 5.03.02-06/14606 від 15.04.2003). Інουλін виробництва НВА «Одеська біотехнологія» у вигляді таблеток по 500 мг діючої речовини пацієнти вживали протягом 4 тиж по 2 таблетки 4 рази на день (загальна кількість інуліну — 4 г на добу) за 30 хв до їди.

Функціональні показники органа зору визначали загальноприйнятими методами [8], концентрацію малонового діальдегіду (МДА) — за методом [10], активність каталази — за методом [1], загальну протеолітичну активність (ЗПА) — за методом [4], глюкозу крові з допомогою орто-толуїдинового методу [2] натщесерце.

#### Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 і 2 подані результати визначення деяких показ-

ників функціонального стану органа зору хворих на діабетичну ретинопатію, які отримували інулін.

Як видно з цих даних, позитивні зміни спостерігаються лише у пацієнтів із НДР, тимчасом як у хворих на ПДР застосування інуліну не виявило суттєвого ефекту. Стан органа зору і артеріальний тиск у пацієнтів із НДР, які отримували інулін, суттєво покращилися.

У табл. 3–4 наведено результати біохімічних досліджень сироватки крові у хворих на діабетичну ретинопатію, які отримували інулін. У хворих на НДР вірогідно знижується рівень глюкози в крові, причому цей знижений рівень зберігається протягом щонайменше 3 міс. У хворих на ПДР рівень глюкози в крові знижується значно менше і через 3 міс має чітку тенденцію до підвищення.

Концентрація МДА значно знижується після 3 міс вживання інуліну хворими на НДР,

тимчасом як у хворих на ПДР вона знижується протягом першого місяця, а потім повертається до вихідного рівня.

Активність ферменту каталази, що належить до антиоксидантної системи, збільшується під впливом вживання інуліну через місяць і продовжує зростати протягом 3 міс. Особливо збільшується у хворих рівень ЗПА. Причому найбільше (в 9 разів!) збільшується ЗПА у хворих на ПДР.

Отримані нами результати свідчать про сприятливу дію на функціональну активність органа зору у хворих на діабет препаратом пребіотика інуліну. Механізм лікувальної дії інуліну полягає, можливо, не тільки в його впливі на мікрофлору кишечника, але і в прямій дії на антиоксидантну систему організму.

Що стосується впливу інуліну на протеолітичну активність крові, то встановлена нами значна активація протеолізу у хворих на діабет піс-

Таблиця 1

#### Вплив вживання інуліну на функціональний стан органа зору й артеріальний тиск у хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію

Показники	Основна група, $n_1 = 21, n_2 = 42$			Група порівняння, $n_1 = 10, n_2 = 20$		
	Вихідні дані	Через 4 тиж	Через 3 міс	Вихідні дані	Через 4 тиж	Через 3 міс
1. Гострота зору	0,46±0,03	0,49±0,03	0,60±0,04	0,45±0,02	0,46±0,02	0,46±0,02
2. Розмір скотоми Б'єррума, см:						
вертикаль	13,8±1,4	13,7±1,4	13,6±1,3	13,7±1,3	13,7±1,4	13,6±1,3
горизонталь	7,2±0,6	7,0±0,6	6,6±0,6	7,3±0,6	7,0±0,6	6,9±0,7
3. Артеріальний/діастолічний тиск, мм рт. ст.	156/92	143/83	135/81	158/93	151/89	152/90

Примітка. У табл. 1, 2:  $n_1$  — кількість хворих;  $n_2$  — кількість очей.

Таблиця 2

#### Вплив вживання інуліну на функціональний стан органа зору й артеріальний тиск у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію

Показники	Основна група, $n_1 = 13, n_2 = 26$			Група порівняння, $n_1 = 10, n_2 = 20$		
	Вихідні дані	Через 4 тиж	Через 3 міс	Вихідні дані	Через 4 тиж	Через 3 міс
1. Гострота зору	0,25±0,03	0,28±0,03	0,22±0,04	0,25±0,02	0,26±0,02	0,20±0,02
2. Розмір скотоми Б'єррума, см:						
вертикаль	13,1±1,4	14,7±1,4	14,1±1,3	13,0±1,3	13,3±1,3	13,6±1,3
горизонталь	7,2±0,6	7,4±0,6	6,9±0,7	7,3±0,6	7,1±0,7	6,5±0,7
3. Артеріальний/діастолічний тиск, мм рт. ст.	158/97	150/90	160/90	159/95	158/95	164/97

Вплив вживання інуліну на біохімічні показники сироватки крові хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію

Показники	Основна група			Група порівняння		
	Вихідні дані	Через 4 тиж	Через 3 міс	Вихідні дані	Через 4 тиж	Через 3 міс
Глюкоза крові, ммоль/л	9,3±0,3	7,8±0,2 P<0,01	7,8±0,2 P<0,01	9,0±0,3	8,30±0,21	8,3±0,3
МДА, мкмоль/л	1,33±0,11	1,35±0,12	0,91±0,10 P<0,05	1,41±0,13	1,37±0,12	1,27±0,11
Каталаза, мккат/л	3,9±0,2	4,9±0,3 P<0,05	7,8±0,4 P<0,001	3,8±0,2	4,1±0,3	4,7±0,4
ЗПА, нкат/л	3,78±0,30	4,18±0,30	16,0±1,2 P<0,001	3,69±0,40	4,0±0,4	10,1±1,1 P<0,01

Таблиця 4

Вплив вживання інуліну на біохімічні показники сироватки крові хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію

Показники	Основна група			Група порівняння		
	Вихідні дані	Через 4 тиж	Через 3 міс	Вихідні дані	Через 4 тиж	Через 3 міс
Глюкоза крові, ммоль/л	9,0±0,3	8,0±0,3 P<0,05	8,5±0,3	9,3±0,3	8,8±0,3	9,1±0,3
МДА, мкмоль/л	1,41±0,12	1,17±0,11	1,35±0,13	1,44±0,14	1,39±0,13	1,45±0,14
Каталаза, мккат/л	3,9±0,2	6,4±0,4 P<0,05	7,9±0,4 P<0,001	4,0±0,3	5,1±0,4 P<0,05	5,8±0,4 P<0,05
ЗПА, нкат/л	3,72±0,30	6,05±0,40 P<0,01	33,5±3,5 P<0,001	3,70±0,30	4,81±0,40 P<0,05	15,7±1,4 P<0,001

ля вживання інуліну потребує проведення додаткових досліджень.

### Висновки

1. Вживання інуліну сприяє покращанню функціонального стану органа зору в хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію, але мало впливає на стан цього органа у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію.

2. Вживання інуліну знижує рівень артеріального тиску, глюкози та вміст МДА в крові у хворих на НДР, але збільшує активність каталази та протеаз у крові.

3. У хворих на ПДР функціональні показники змінюються незначною мірою, лише зростає активність каталази та протеаз.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Гирин С. В.* Модифікація методу определения активности каталазы

в биологических субстратах // *Лабор. диагностика.* — 1999. — № 4. — С. 45-46.

2. *Камышиников В. С.* Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник в 2-х томах. — Минск: Интерпрессервис, 2003. — Т. 2. — С. 26-33.

3. *Куваева И. Б.* Обмен веществ организма и кишечная флора. — М.: Медицина, 1976. — 248 с.

4. *Калликреин* и неспецифические протезы в слюне больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А. П. Левицкий, В. М. Коновец, И. Ф. Львов и др. // *Вопр. мед. химии.* — 1973. — Т. 19, № 6. — С. 633-638.

5. *Левицкий А. П.* Инулин — пища для бактерий, лекарство для людей. — Одесса, 2003. — 28 с.

6. *Лысенко В. С.* Современные представления о патогенезе пролиферативной ретинопатии // *Вестник ВАМН.* — 2003. — № 5. — С. 44-47.

7. *Диабетическая ретинопатия: механизмы развития* / Э. В. Мальцев, С. С. Родин, С. Н. Чернява, М. Р. Махмуд // *Офтальмол. журнал.* — 2003. — № 2. — С. 82-88.

8. *Новохацкий А. С.* Клиническая периметрия. — М., 1973.

9. *Пасечников Н. В., Науменко В. А., Зборовская А. В.* Ишемическая форма диабетической макулопатии // *Физиол. журнал.* — 2003. — Т. 49, № 3. — С. 174-176.

10. *Стальная И. Д., Гаршивили Т. Г.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биохимии.* — М.: Медицина, 1997. — С. 66-68.

11. *Шендеров Б. А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. — М.: Изд-во Грантъ, 1998.

12. *Inulin and oligofructose as dietary fiber: review of the evidence* / G. Flamm, W. Glinsmann, D. Kritchevsky et al. // *Cret. Rev. Food. Sei. and Nutr.* — 2001. — Vol. 41, N 5. — P. 353-369.

УДК 577.124+612.81+616.379-008.64

Ю. В. Цісельський, А. П. Левицький

#### ВПЛИВ ІНУЛІНУ НА СТАН ЗОРУ І ДЕЯКІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ

Досліджено 54 хворих (108 очей) на цукровий діабет II типу з проявами діабетичної ретинопатії (НДР і ПДР). Встановлено, що вживання інуліну з цикорію в дозі 4 г/добу протягом 4 тиж сприяє покращанню стану зору, зниженню артеріального тиску, рівня в крові глюкози і малонного діальдегіду у хворих на НДР і не впливає суттєво на ці показники у хворих на ПДР. Активність каталази і протеаз у сироватці крові суттєво зростає після курсу інулінотерапії в обох групах хворих.

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія, інулін, стан зору, артеріальний тиск, глюкоза, каталаза, протеаза.

UDC 577.124+612.81+616.379-008.64

Yu. V. Tsysselsky, A. P. Levitsky

#### THE INFLUENCE OF INULIN UPON EYESIGHT AND SOME BIOCHEMICAL BLOOD INDICES OF DIABETIC RETINOPATHY PATIENTS

54 patients suffering from diabetes type II with phenomena of diabetic retinopathy were studied. The use of inulin from chicory in a dose of 4 g per day during 4 weeks was determined to favor improvement of eyesight, reduction of arterial pressure, level of glucose and malonic dialdehyde.

The activity of catalase and proteases in blood serum grows considerably after the course of inulintherapy.

**Key words:** diabetic retinopathy, inulin, eyesight, arterial pressure, glucose, catalase, protease.

УДК 616-08-039.35

П. М. Чуєв, *д-р мед. наук, проф.*,

О. О. Буднюк,

І. О. Галінський

## МАЛООБ'ЄМНА ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ ГІПОВОЛЕМІЧНОГО ШОКУ У ХВОРИХ ІЗ ШЛУНКОВО-КИШКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ

*Одеський державний медичний університет*

### Вступ

Однією з причин гіповолемічного шоку є гостра виразкова гастродуоденальна кровотеча. Летальність при виразковій гастродуоденальній кровотечі коливається від 12,5 до 28 % [1]. Тому одним із основних напрямків лікування цих хворих поряд із хірургічними методами є своєчасна та якісна корекція гострої гіповолемії шляхом використання сучасних об'ємкоректорів [2; 3]. Перспективним також є використання перфторану, який забезпечує циркуляторний, гемічний і тканинний рівні транспорту кисню [4; 5]. Оскільки терапія серцево-судинних ускладнень внаслідок гострої гіповолемії є більш складною, ніж профілактика, виникає необхідність у ранньому їх про-

гнозуванні. Питання щодо прогнозування серцево-судинних ускладнень із приводу гострих виразкових гастродуоденальних кровотеч висвітлено у літературі недостатньо, хоча йому належить важлива роль у покращанні результатів лікування таких хворих.

**Мета** дослідження: вивчити вплив різних об'ємкоректорів на частоту серцево-судинних ускладнень у хворих із виразковими гастродуоденальними кровотечами.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі проаналізовано результати обстеження й лікування 47 хворих, оперованих із приводу кровоточивих гастродуоденальних виразок у хірургічному та реанімацій-

ному відділенні Одеської міської клінічної лікарні № 11 та № 1 у 1997–2003 рр.

Тяжкість крововтрати визначали за класифікацією П. Г. Брюсова, дефіцит об'єму циркулюючої крові — за допомогою шокowego індексу Альговера, величини центрального венозного тиску та гематокриту. Залежно від інфузійної терапії хворих із високим ризиком серцево-судинних ускладнень було поділено на дві групи. До першої групи (n=24) було зараховано пацієнтів, яким проводилась інфузійна терапія на основі поліглюкіну, альбуміну, ізотонічних кристалоїдів і препаратів крові. До другої групи (n=23) увійшли хворі, в яких профілактика та інтенсивна терапія геморагічного шоку складалася з двох етапів: 1-й етап (до

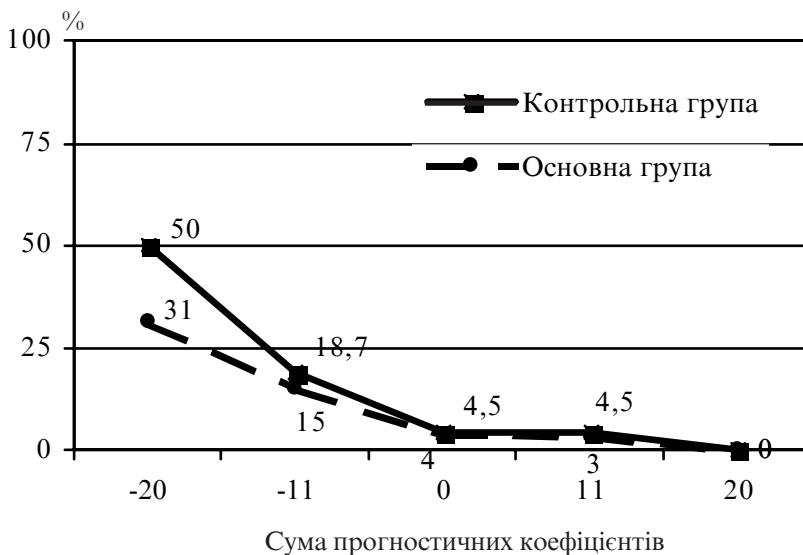


Рисунок. Частота серцево-судинних ускладнень у контрольній і основній групах

Примітка. \* —  $P < 0,05$  порівняно з контрольною групою.

гемостазу) — застосування малооб'ємної інфузійної терапії (внутрішньовенне струминне введення тензиту 3–4 мл/(кг·добу)); 2-й етап (після надійного гемостазу) — інфузійна терапія (10%-й розчин рефортану плюс не більше 15 мл/(кг·добу), ізотонічні розчини кристалоїдів, гемотрансфузійна терапія).

Диференційований підхід до профілактики гострої серцево-судинної недостатності включав у себе врахування об'єму крововтрати і тяжкості стану хворих, визначених за сумою прогностичних коефіцієнтів (СПК).

### Результати дослідження та їх обговорення

Підрахунок суми прогностичних коефіцієнтів згідно з вірогідними маркерами у кожного хворого довів, що у тих випадках, коли вона була від'ємною, частота серцево-судинних ускладнень була вірогідно вищою, ніж при позитивній сумі прогностичних коефіцієнтів.

Як видно з рисунка, при однаковій сумі балів частота ускладнень в основній групі була нижчою порівняно з контроль-

ною групою хворих. У контрольній групі вірогідно було більше серцево-судинних ускладнень у тих випадках, коли величина суми прогностичних коефіцієнтів становила -20. Якщо ці величини були позитивними, то різниця була незначною.

Зниження частоти серцево-судинних ускладнень в основній групі можна пояснити тим, що тут застосовано малооб'ємну інфузійну терапію на основі розчину тензиту і 10%-го розчину рефортану плюс, які при поєднаному застосуванні спричинюють ефект сумадії, збільшення волемічного ефекту і тривалості дії. Використання гідроксietилкрохмалу (рефортан) сприяє переважачому впливу лімітуючої стрес серотонінергічної системи та формує гіпердинамічний тип кровообігу енергозберігаючими механізмами порівняно з використанням декстранів, які зумовлюють збудження лімітуючої стрес дофамінергічної ланки симпатoadреналової системи [5].

### Висновки

1. У хворих із високим ризиком розвитку серцево-су-

динних ускладнень програма малооб'ємної інфузійної терапії повинна включати розчини тензиту і 10%-го рефортану плюс.

2. У найбільш тяжких випадках, де сума прогностичних коефіцієнтів становила  $< -20$ , використана нами схема дозволила знизити частоту серцево-судинних ускладнень на 19 %.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Ткаченко Р. А., Ярославская С. Н., Булыч П. В. Влияние гидроксietилкрахмала на показатели гемодинамики в комплексной инфузионно-трансфузионной терапии у больных с желудочно-кишечными кровотечениями // Укр. журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. — 2001. — № 1. — С. 43-44.

2. Интраоперационный стан центральной гемодинамики у критических больных при застосуванні плазмозамінників різних груп / О. В. Кравець, В. В. Єхалов, С. Г. Кізь, А. Г. Фурсенко // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. — 2004. — № 2. — С. 332-333.

3. Клигуненко Е. Н., Кравець О. В. Интенсивная терапия кровопотери: Учеб.-метод. пособие. — Днепропетровск: Пороги, 2004. — 145 с.

4. Эффективность лечения больных с острыми гастродуоденальными кровотечениями при стандартной схеме инфузионно-трансфузионной терапии и при включении в нее перфторана / Е. Н. Клигуненко, А. И. Новиков, Н. М. Бондаренко и др. // Сб. науч. тр. «Перфторорганические соединения в биологии и медицине». — Пушино (Россия), 1999. — С. 108-112.

5. Кравець О. В. Оптимізація методів лікування у хворих з підгострою за темпом та великою за об'ємом крововтратою: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.30. — Дніпропетровськ, 2000. — 20 с.



Робота присвячена дослідженню результатів лікування виразкових гастроуденальних кровотеч на основі передбачення, профілактики й інтенсивної терапії ускладнень. Для виявлення факторів, які впливають на виникнення ускладнень, проведено аналіз клінічного матеріалу, що складається з 47 спостережень, запропоновано алгоритм лікувально-профілактичних заходів.

**Ключові слова:** шлунково-кишкова кровотеча, інфузія, гіповолемія.

The work is devoted to the questions of improvement the results of the treatment of peptic ulcers bleeding on the basis of revealing the reasons and frequency of early postoperative complications, their forecasting and development of algorithm of preventive maintenance. For detection of the authentic factors of probability of the development of early complications it is conducted the analysis of clinical data, which consist of 47 cases. The algorithm of treatment and prophylactic measures is suggested.

**Key words:** gastroduodenal bleeding, early postoperative complications, prognostic factors, algorithm.

УДК 616-008.6:575.222.22-053.5/6:612.461.25:577.121.7

О. Г. Шаповалов

## МОЖЛИВА АНТИОКСИДАНТНА РОЛЬ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ

*Дитяча міська лікарня № 1 ім. акад. Б. Я. Резніка, Одеса*

### Вступ

Одним із наслідків генної «поломки» при муковісцидозі (МВ) є дезорганізація структури і функції біомембран з інтенсифікацією перекисного окиснення їх фосfolіпідних компонентів в умовах хронічної гіпоксії та глибоких метаболічних розладів [1; 2]. Відомо, що при МВ метаболіти арахідонової кислоти, що утворюються при перекисному окисненні ліпідів (ПОЛ), впливають на провідність біомембран для іонів Cl [3], взаємодіючи з основними патогенетичними ланками. Неадекватному перебігу пероксидних процесів перешкоджає антиоксидантна захисна система, що забезпечує 3-східчасту протекцію: антикисневу, антирадикальну й антиперекисну [4; 5], — яка представлена ферментними системами, інактивуючими вільні радикали, у тому числі

супероксиддисмутазою (СОД). Внаслідок мальабсорбційного і мальдигестивного синдромів при МВ, ланка антиоксидантної системи, представлена жиророзчинними вітамінами А й Е, є скомпрометованою, що служить причиною розвитку і перебігу компенсаційних процесів у межах антиоксидантної системи.

Ще раніше в клінічній практиці нами було помічено підвищення рівнів сечової кислоти (СК) у сироватці крові дітей із МВ. Частково даний факт можна пояснити безупинно здійснюваною базисною ензимотерапією дигестивними ферментами, виготовленими з використанням сучасних технологій мікрокапсулювання активних субстанцій. Компоненти оболонки мікрочастинки, змінюючи рН середовища для оптимізації терапевтичного ефекту, водночас гальмують інактивацію кислот в

організмі, в тому числі й сечової, переважно на ренальному рівні [6]. Можливі й інші причини гіперурикемії.

**Мета** дослідження, з урахуванням наведених фактів, — з'ясування клінічного значення змін концентрації СК і можливого зв'язку між підвищеними концентраціями СК у крові та станом процесів перекисного окиснення ліпідів у дітей, хворих на МВ.

### Матеріали та методи дослідження

Робота проведена на базі Одеської обласної дитячої клінічної лікарні та дитячої міської лікарні № 1 ім. акад. Б. Я. Резніка. Отримані результати подано в таблиці.

Було обстежено 50 дітей (27 хлопчиків і 23 дівчинки), хворих на типову форму МВ із панкреатичною недостатністю, віком від 2 до 16 років. У 60 % хворих відзначався се-

**Вміст сечової кислоти, малонового діальдегіду крові, супероксиддисмутази еритроцитів і коефіцієнт оксигенації гемоглобіну в дітей із муковісцидозом і контрольної групи,  $M \pm m$**

Показник	Хворі на МВ		Контрольна група	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
	У стадії загострення	Під час ремісії				
	1	2	3			
СОД, у. о.	147,24±3,40	152,12±2,52	142,26±5,52	>0,05	>0,05	>0,05
МДА, мкМ/л	22,68±1,10	22,60±0,89	31,70±1,76	>0,05	<0,01	<0,01
СК, ммоль/л	0,426±0,010	0,300±0,002	0,274±0,015	<0,05	<0,05	<0,05
Коефіцієнт оксигенації гемоглобіну	91,02±0,27	93,66±0,15	98,58±0,08	<0,05	<0,05	<0,05

редньотяжкий перебіг хвороби, у 40 % — тяжкий. Початкові прояви захворювання практично в усіх дітей виникли у віці до 1 року з приблизно паритетною частотою проявів респіраторного і кишкового синдромів. Дослідження проводились у фазах ремісії та загострення МВ. Усі пацієнти мали видимі ознаки хронічної гіпоксії з недостатнім насиченням гемоглобіну киснем: (93,66±0,15) % — під час ремісії та (91,02±0,27) % — при загостренні; у (86,00±4,91) % була остеоартропатія у вигляді деформації кінцевих фаланг пальців за типом «годинникових стекел» і «барабанних паличок». Діагноз МВ підтверджувався підвищеним вмістом електролітів поту, що визначали методом фотометрії полум'я, і результатами молекулярно-генетичних досліджень, проведених у Київському НДІ молекулярної біології та генетики АН України.

Вміст МК у сироватці крові визначали за стандартною методикою з використанням фосфорно-вольфрамового реактиву [7]. Принцип методу ґрунтується на зміні інтенсивності блакитного забарвлення, що виникає під час реакції сечової кислоти з фосфорно-вольфрамовим реактивом, пропорційно концентрації сечової кислоти. Після проведення аналізу концентрацію сечової кислоти виражали в мілімолях на літр сироватки.

Для оцінки антиоксидантної системи досліджували актив-

ність СОД еритроцитів, зважаючи на те, що мембрани цих клітин можуть служити адекватною моделлю для оцінки процесів ПОЛ при МВ, характеризуючи загальні властивості біомембран. Використовували методику Misra і Fridovich [8]. Принцип методу полягає в інгібуванні СОД автоокиснення адреналіну в адренохром, утворення якого змінює екстинкцію розчину з максимумом поглинання при 480 нм.

Після взяття крові в гепаринізовані пробірки проби центрифугували при 3000 об/хв протягом 15 хв, клітинну суспензію піддавали лізису в бідистильованій воді.

Визначали ступінь інгібування гемолізатом автоокиснення адреналіну в адренохром, оптичну щільність оцінювали, використовуючи спектрофотометр СФ-16. Результати вимірювань виражали в умовних одиницях (у. о.) на 1 г гемоглобіну. За одиницю активності СОД брали інгібування автоокиснення адреналіну на 50 %.

Для оцінки інтенсивності перебігу ПОЛ використовували визначення в сироватці крові одного з вторинних молекулярних продуктів пероксидації — малонового діальдегіду (МДА), який є ТБК-активним продуктом, досліджуваним за методикою [9].

З цією метою гепаринізовану кров центрифугували при 3000 об/хв протягом 15 хв і використовували сироватку

для визначення базального рівня МДА, що виражали в мілімолях на літр.

Оксигеметрію проводили на апараті Nellcor 100 (Великобританія), вона передбачала неінвазивний метод визначення ступеня сатурації гемоглобіну киснем за допомогою використання дактилярного транскутанного сенсора.

Контрольною групою були 23 соматично здорові дитини віком від 2,5 до 15 років. Розрахунок статистичних параметрів проводили за допомогою методів варіаційної та непараметричної статистики на ПК за допомогою пакетів програм "STATISTICA" і "SPSS" версії 7,0 для середовища "Windows".

#### Результати дослідження та їх обговорення

Дані щодо концентрацій МК і маркерів стану ПОЛ (СОД і МДА) у пацієнтів із МВ і дітей контрольної групи подано в таблиці.

Контингент пацієнтів із загостренням МВ мав значення СОД (147,24±3,40) у. о., хворі під час ремісії — (152,12±2,52) у. о. відповідно, без статистично вірогідних розбіжностей. У контрольній групі аналогічний показник мав дуже близьке середнє значення — (142,26±5,52) у. о. Водночас ці розбіжності не були вірогідні ( $P > 0,05$ ).

Виявлено значне і статистично вірогідне зростання рівнів СК у сироватці крові у дітей із МВ, залежне від фази перебігу захворювання та по-

рівняно з контрольною групою (див. таблицю). При загостренні МВ вміст СК сироватки крові дорівнював  $(0,426 \pm 0,010)$  ммоль/л, у стадії ремісії —  $(0,300 \pm 0,002)$  ммоль/л, у контрольній групі —  $(0,274 \pm 0,015)$  ммоль/л.

Насичення гемоглобіну киснем (див. таблицю) становило: у пацієнтів із МВ під час ремісії —  $(93,66 \pm 0,15)$  %, при загостренні —  $(91,02 \pm 0,27)$  % відповідно, статистично вірогідно ( $P < 0,05$ ) відрізняючись у фазах перебігу МВ і від показників КГ  $(98,58 \pm 0,08)$  %. Доведено наявність вірогідного ( $P < 0,05$ ) зворотного корелятивного зв'язку між рівнями СК сироватки крові та коефіцієнта оксигенації гемоглобіну в дітей із МВ ( $r = -0,53$  у фазі ремісії та  $r = -0,57$  при загостренні), що характеризує прогресивне зростання концентрації СК у міру прогресування тяжкості гіпоксичного синдрому.

Як свідчать результати визначення рівня зв'язаного МДА, його вміст у сироватці крові дітей із МВ становив при загостренні  $(22,68 \pm 1,10)$  мкМ/л, під час ремісії —  $(22,60 \pm 0,89)$  мкМ/л, без статистично вірогідних розбіжностей. Концентрації МДА у дітей контрольної групи  $(31,70 \pm 1,76)$  мкМ/л були вірогідно ( $P < 0,01$ ) вищими. Наявності кореляційного зв'язку між вмістом МДА і рівнями СК у сироватці крові у хворих на МВ під час загострення та ремісії й у осіб КГ не виявлено ( $r = -0,05$  і  $-0,18$  відповідно).

Зареєстровані значення активності СОД еритроцитів у обстежених хворих на МВ свідчать про відсутність її зростання, незважаючи на інтенсифікацію процесів ПОЛ порівняно з КГ. З одного боку, це може бути наслідком хронічної гіпоксії, тому що основним індуктором Mn-, Cu- і Zn-вмісних металопротеїдів (СОД) є кисень [4; 5]. При цьому НАДФ-Н-залежні системи мі-

тохондрій ендоплазматичного ретикулуму неефективно виконують тригерну функцію в індукуванні синтезу СОД. Іншою причиною може бути інгібування каталітичної активності ферменту продуктами реакції ПОЛ — гідроперекисами ненасичених жирних кислот, дезоксихолатом натрію, озоном тощо. Також слід враховувати практично виключно інтрацелюлярну активність СОД, слабку здатність інактивувати ліпідні пероксиди та нездатність руйнувати гідроксильні радикали [5].

Внаслідок потенційної здатності СК служити «перехоплювачем» вільних радикалів і виступати в ролі антиоксиданта-синергіста [4; 5], можна припустити існування компенсаторного компонента гіперурикемії, спрямованого на заміщення функціональної недостатності деяких порушених ланок антиоксидантної системи [2], у тому числі СОД еритроцитів для реалізації більшого потенціалу антиоксиданції. Розмикаючи вільнорадикальні реакції, СК запобігає каскаду послідовних реакцій утворення вторинних молекулярних продуктів пероксидації, як, наприклад МДА, а також сприяє їхній прискореній деградації, діючи як антиоксидант-синергіст. Підтвердженням цього факту може служити вірогідний зворотний кореляційний зв'язок між рівнями СК сироватки крові та коефіцієнта оксигенації гемоглобіну в дітей із МВ ( $r = -0,53$  у фазі ремісії та  $r = -0,57$  при загостренні), що свідчить про прогресивне зростання концентрацій СК у міру наростання тяжкості гіпоксичного синдрому.

Вірогідне зниження рівня зв'язаного МДА в сироватці крові дітей із МВ порівняно з КГ може служити відображенням гальмуючого впливу СК на ПОЛ. Однак видимого кореляційного зв'язку між вмістом МДА і рівнями СК у си-

роватці крові у хворих на МВ не помічено, що, імовірно, відображає складний і різноспрямований характер зрушень біохімічних констант компонентів антиоксидантної системи при МВ.

## Висновки

1. Установлено наявність вірогідного негативного кореляційного зв'язку між ступенем насичення гемоглобіну киснем і рівнями СК у дітей із МВ.

2. Зниження рівнів МДА в пацієнтів із МВ може свідчити про зменшення інтенсивності процесів ПОЛ, що в умовах гіперурикемії здатне служити підтвердженням даних про антиоксидантну роль СК і свідчить про збільшення її антиоксидантної функції в умовах гіпоксії.

3. Відсутність розбіжностей у концентрації СОД між контрольною групою і пацієнтами з МВ, вірогідне зниження рівнів МДА у контингенту хворих на МВ характеризують складний і різноспрямований характер реакцій антиоксидантної системи в умовах гіпоксії.

Перспективність подальших досліджень стану ПОЛ при МВ у напрямку інтерактивних зв'язків з окремими метаболітами полягає у дослідженні взаємодії різних компонентів антиоксидантної системи і перебігу процесів ПОЛ, можливої корекції схем антиоксидантної терапії, що передбачає не тільки традиційне призначення переважно жиророзчинних субстанцій, але й застосування антиоксидантів водорозчинної групи.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Oades P. G., Buchdahl R. M., Bush A. Prediction of hypoxaemia at high altitude in children with cystic fibrosis // *B. M. J.* — 1994. — Vol. 308. — P. 15-18.
2. Erythrocytic glutathione in cystic fibrosis. A possible marker of pulmonary dysfunction / S. Mangione, D. D. Patel, B. R. Levin, S. B. Fiel // *Chest.* — 1994. — Vol. 105. — N 5. — P. 1470-1473.

3. Increase of bradykinin-stimulated arachidonic acid release in delta F508 cystic fibrosis epithelial cell line / R. Levistre, M. Lemnaouar, T. Rybckine, G. Bezeziat et al. // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 1993. — Vol. 1181 (3). — P. 233-239.

4. *Меньшикова Е. Б., Зенков И. К.* Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // *Усп. совр. биохимии*. — 1993. — Т. 113, вып. 4. — С. 422-455.

5. *Шанин Ю. Н., Шанин В. Ю., Зиновьев Е. В.* Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия поведения). — СПб.: ЭЛБИ, 2003. — 128 с.

6. *Clinical pharmacology of pancreatic enzymes in patients with cystic fibrosis and in vitro performance of microencapsulated formulations* / M. Kraisinger, J. Hochhans, A. Stecenko et al. // *J. of Clinical Pharmacology*. — 1994. — Vol. 34. — N 2. — P. 158-166.

7. *Руководство по клинической лабораторной диагностике* / Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1982. — 576 с.

8. *Misra H. P., Fridovich J.* // *J. Biol. Chem.* — 1972. — Vol. 247. — P. 3170-3172.

9. *Стальная И. Д., Гаршивили Т. Г.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Соврем. методы биохимии* / Под ред. В. Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 68-69.

УДК 616-008.6:575.222.22-053.5/.6:612.461.25:577.121.7

О. Г. Шаповалов

#### МОЖЛИВА АНТИОКСИДАНТНА РОЛЬ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ

Для встановлення можливої антиоксидантної ролі сечової кислоти (СК) досліджувались її концентрації у сироватці крові та їх кореляції з деякими показниками стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — малоновим диальдегідом (МДА) крові, супероксиддисмутазою (СОД) еритроцитів у 50 дітей, хворих на муковісцидоз (МВ), та у 23 здорових дітей контрольної групи.

У групі дітей із МВ виявлено значне зростання рівнів СК у сироватці крові, корелюючих зі ступенем тяжкості гіпоксії на фоні тенденції до зниження активності СОД еритроцитів і вірогідної редукції плазмових концентрацій МДА, що може свідчити про наявність компенсаторного компонента гіперурикемії, спрямованого на заміщення функціональної недостатності деяких порушених ланок антиоксидантної системи.

**Ключові слова:** муковісцидоз, сечова кислота, перекисне окиснення ліпідів.

UDC 616-008.6:575.222.22-053.5/.6:612.461.25:577.121.7

O. G. Shapovalov

#### POSSIBLE ANTIOXIDATIVE ROLE OF URIC ACID IN CYSTIC FIBROSIS CHILDREN

To clear up the question concerning a possible role of uric acid (UA), its serum concentrations along with the certain indicators of lipid peroxidation status blood malonic dialdehydum (MDA) and erythrocytes superoxidismutasa (SOD) were investigated in 50 CF and 23 healthy children.

There was revealed a significant elevation of UA serum levels with strong correlation with hypoxia markers severity on background of tendency to the decrease of SOD activity in combination with considerable reduction of MDA plasma concentrations.

The obtained data allow to make a conclusion about possible compensatory hyperuricemic component existence, directed to replacement of functional insufficiency of the definite impaired links of antioxidative system in hypoxic conditions.

**Key words:** cystic fibrosis, uric acid, lipid peroxidation.

УДК 612.017:547.367:577.115.4

Л. В. Юрлова, Н. В. Костюшова, І. І. Бокал, В. О. Ратушенко

## СТАН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ ПРИ БЛОК-БІЛКОВИХ ВЗАЄМОДІЯХ В ІМУННИХ І НЕІМУННИХ РЕАКЦІЯХ *IN VITRO*

*Одеський державний медичний університет*

Згідно з даними літератури, формування деяких фізіологічних і патологічних процесів тісно пов'язане з окисно-відновними перетвореннями сульфгідрильних (-SH-) і дисульфідних (-S-S-) груп білків і низькомолекулярних сполук, які захищують до компонентів так званої тіол-дисульфідної окисно-відновної системи (ТДС)

[1]. Причому на метаболічному рівні цю систему розглядають як «критичну», оскільки від її збалансованого функціонування залежить захист біомолекул від окиснювальної модифікації, особливо за надмірної інтенсифікації вільнорадикальних процесів і перекисного окиснення ліпідів [1-3].

До імуних феноменів, які мають важливу діагностичну цінність, зараховують появу тих чи інших антитіл. Вони, як і інші білки, мають унікальну макроструктуру, просторово організовані та здатні до самоорганізації. Причому ключові біологічні властивості тих чи інших антитіл безпосередньо пов'язані з їх структур-

но-конформаційними перебудовами при антигенному навантаженні. Ці процеси, як правило, супроводжуються зміною окисно-відновних перетворень -SH- і -S-S-груп білків і небілкових сполук [4]. Проте в літературі недостатньо висвітлені питання щодо стану компонентів тіол-дисульфідної системи при білок-білкових взаємодіях в імунних і неімунних реакціях.

**Мета** роботи — обґрунтувати загальні закономірності й особливості зміни окисно-відновних перетворень білкових і небілкових -SH- і -S-S-груп у модельних імунних і неімунних реакціях *in vitro* зі стандартними антигенами й антитілами з діагностичних тест-систем.

#### Матеріали та методи дослідження

Постановку імунних і неімунних реакцій здійснювали в модельних дослідах із стандартними антигенами і антитілами з діагностичних тест-систем “Sanofi Diagnostics Pasteur” (Франція) і KONE C (Фінляндія). Як антитіла використовували позитивні контрольні сироватки (ПКС), що містять антитіла до вірусу гепатиту С (ПКС~anti HCV), антитіла до *Chlamydia trachomatis* (ПКС~anti Chlamy) й імуноглобуліни класу G (ПКС~IgG). Крім того, використовували негативні контрольні сироватки (НКС), в яких не було антитіл до вірусу гепатиту С (НКС~non anti HCV). Як антигени брали сорбовані в ямках імунологічних планшетів рекомбінантні антигени вірусу гепатиту С (Ag HCV) і моноспецифічні сироватки проти імуноглобулінів класу G (МСС anti IgG).

Проведено чотири серії модельних дослідів. Моделлю імунного ушкодження обрано реакції антиген — антитіло (інфекційна та неінфекційна моделі), при яких взаємодіючі антитіла й антигени відповідали один одному за структур-

ною комплементарністю. В інфекційній моделі (перша серія — 20 досліджень) обрана ПКС~anti HCV, яку додавали в ямки імунологічного планшета з сорбованими Ag HCV. У неінфекційній моделі (друга серія — 33 дослідження) використовували ПКС~IgG, яку сполучали з МСС anti IgG. Як негативний контроль (третя серія — 16 досліджень) використовували НКС~non anti HCV, додавали її в ямки імунологічного планшета з сорбованими Ag HCV. У четвертій серії (16 досліджень) до складу реакційних сумішей увійшли антитіла й антигени, які за структурною комплементарністю не відповідали один одному. Для цього використовували ПКС~anti Chlamy, додаючи її в ямки імунологічного планшета з сорбованими Ag HCV.

Підготовку реакційних сумішей усіх серій досліджень здійснювали методом, описаним у роботі [4]. Для цього в ямки імунологічних планшетів із сорбованими антигенами вносили по 225 мкл ПКС і НКС, після чого їх термостатували при температурі 37 °С протягом 60 хв. Вміст -SH- і -S-S-груп визначали в білковій і небілковій фракції імунних реакцій (ПКС~anti HCV + Ag HCV, ПКС~IgG + МСС anti IgG) і неімунних реакцій (НКС~non anti HCV + Ag HCV і ПКС~anti Chlamy + Ag HCV). Небілкову фракцію одержували шляхом осадження білків розчином метафосфорної кислоти. Для цього відбирали в окремі пробірки по 200 мкл досліджуваного біоматеріалу, додавали метафосфорну кислоту (по 100 мкл — 5%-ну), центрифугували при 3000 об/хв протягом 30 хв і одержували прозорі супернатанти — небілкову фракцію.

Наявність інфекційних антитіл у ПКС або їх відсутність у НКС підтверджували загальноприйнятим методом ІФА, а кількість імуноглобуліну класу G у ПКС уточню-

вали методом імунотурбидиметрії. Вказані дослідження проводили згідно з інструкціями до тест-систем. Фотометрію здійснювали на багатоканальному вертикальному фотометрі LP 400, “Sanofi Pasteur” (Франція).

Про стан тіолдисульфідної окисно-відновної системи ПКС і НКС до й після антигенного навантаження робили висновки за зміною вмісту -SH- і -S-S-груп у білковій і небілковій фракціях, а також за білковим і небілковим тіол-дисульфідним (SH/SS) окисно-відновним (ox/red) коефіцієнтом (SH/SS ox/red коефіцієнт). Детекцію -SH- і -S-S-груп проводили методом зворотного амперометричного титрування розчином азотнокислого срібла [5] в модифікації [1]. За відношенням між кількістю -SH- і -S-S-груп розраховували SH/SS ox/red коефіцієнт [1], за яким робили висновки про зсув окисно-відновних перетворень компонентів ТДС у бік відновлених (-SH-) або окиснених (-S-S-) форм тіолів. Дослідження вказаних аналітів проводили на приладі для амперометричного титрування (виробництво «Хімлаборприбор», Росія).

#### Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з даними табл. 1, до антигенного навантаження в ПКС і НКС виявлено тільки небілкові -S-S-групи. Тому початковий рівень небілкового SH/SS ox/red коефіцієнта у ПКС і НКС дорівнював нулю. Після з'єднання ПКС і НКС з антигенами почали визначатися вільні небілкові -SH-групи, але тільки в імунних реакціях (ПКС~anti HCV + Ag HCV і ПКС~IgG + МСС anti IgG). У неімунних реакціях (НКС~non anti HCV + Ag HCV і ПКС~anti Chlamy + Ag HCV) небілкові -SH-групи були відсутні. Водночас в імунних реакціях (ПКС~anti HCV + Ag

Таблиця 1

Вміст небілкових -SH- і -S-S-груп у контрольних сироватках до і після антигенного навантаження, M±m

Досліджуваний біоматеріал	Небілкові -SH-групи, мкмоль/л	Небілкові -S-S-групи, мкмоль/л	Небілковий SH/SS ox/red коефіцієнт (абс.)
ПКС~anti HCV, n=20	0,0	31,5±1,3	0,0
ПКС~anti HCV + Ag HCV, n=20	26,1±1,4	13,4±0,2*	1,9±0,1
ПКС~IgG, n=33	0,0	15,9±2,1	0,0
ПКС~IgG + anti IgG, n=33	15,8±1,1	4,3±0,5*	3,9±0,3
НКС non anti HCV, n=16	0,0	81,9±1,2	0,0
НКС non anti HCV + Ag HCV, n=16	0,0	95,3±1,5*	0,0
ПКС~anti Chlamy, n=16	0,0	43,4±5,5	0,0
ПКС~anti Chlamy + Ag HCV, n=16	0,0	48,2±6,1**	0,0

Примітка. У табл. 1 і 2: \* — статистично вірогідно порівняно з вмістом до антигенного навантаження (P<0,05); \*\* — статистично невірогідно порівняно з вмістом до антигенного навантаження (P>0,05).

Таблиця 2

Вміст білкових -SH- і -S-S-груп у контрольних сироватках до і після антигенного навантаження, M±m

Досліджуваний біоматеріал	Білкові -SH-групи, мкмоль/л	Білкові -S-S-групи, мкмоль/л	Білковий SH/SS ox/red коефіцієнт (абс.)
ПКС~anti HCV, n=20	338,4±6,7	82,2±3,3	4,2±0,2
ПКС~anti HCV + Ag HCV, n=20	187,2±5,6*	205,3±13,4*	0,9±0,1*
ПКС~IgG, n=33	178,9±15,4	132,3±8,2	1,3±0,1
ПКС~IgG + anti IgG, n=33	194,4±13,7**	131,8±13,1**	1,6±0,2*
НКС non anti HCV, n=16	484,0±5,5	72,4±11,2	7,5±0,1
НКС non anti HCV + Ag HCV, n=16	300,5±35,1*	134,9±30,1*	2,9±0,9*
ПКС~anti Chlamy, n=16	378,3±6,8	113,4±14,3	3,6±0,1
ПКС~anti Chlamy + Ag HCV, n=16	359,6±46,6**	83,1±14,8*	4,8±0,9*

HCV і ПКС~IgG + МСС anti IgG) було наявне зниження, а в неімунних реакціях (НКС~non anti HCV+ Ag HCV і ПКС~anti Chlamy + Ag HCV) — підвищення концентрації небілкових -S-S-груп порівняно з їх початковим вмістом у ПКС~anti HCV, ПКС~IgG, НКС~non anti HCV і ПКС~anti Chlamy до антигенного навантаження. Небілковий SH/SS ox/red коефіцієнт в імунних реакціях (ПКС~anti HCV + Ag HCV і ПКС~IgG + МСС anti IgG) став вищим за нуль порівняно з аналогічним коефіцієнтом ПКС~anti HCV і ПКС~IgG до антигенного навантаження. Небілковий SH/SS ox/red коефіцієнт у неімунних реакціях (НКС~non anti HCV+ Ag HCV і ПКС~anti Chlamy + Ag HCV) дорівнював нулю і не відрізнявся від початкових значень аналогічного коефіцієнта в НКС~non anti HCV і в ПКС~anti Chlamy до антигенного навантаження.

Згідно з даними табл. 2, до антигенного навантаження в ПКС і НКС були знайдені як білкові -SH-, так і білкові -S-S-групи. Тому початковий рівень білкового SH/SS ox/red коефіцієнта в ПКС і НКС був вищим за нуль. Вміст білкових -SH-груп підвищувався в реакційній суміші ПКС~IgG + МСС anti IgG і знижувався в реакційних сумішах ПКС~anti HCV + Ag HCV, НКС~non anti HCV+ Ag HCV і ПКС~anti Chlamy + Ag HCV порівняно з аналогічним показником у ПКС і НКС до їх антигенного навантаження. Вміст білкових -S-S-груп знижувався в реакційних сумішах ПКС~IgG + МСС anti IgG і ПКС~anti Chlamy + Ag HCV і підвищувався в реакційних сумішах ПКС~anti HCV + Ag HCV, НКС~non anti HCV+ Ag HCV порівняно з аналогічним показником у ПКС і НКС до їх антигенного навантаження. Білковий SH/SS ox/red коефіцієнт

реакційних сумішей ПКС~IgG + МСС anti IgG і ПКС~anti Chlamy + Ag HCV став вищим, а в реакційних сумішах ПКС~anti HCV + Ag HCV і НКС~non anti HCV+ Ag HCV — нижчим порівняно з аналогічним коефіцієнтом у ПКС і НКС до їх антигенного навантаження.

Отже, виявлені загальні закономірності й особливості зміни окисно-відновних перетворень білкових і небілкових -SH- і -S-S-груп у модельних імунних і неімунних реакціях *in vitro*, вочевидь, опосередковуються структурно-конформаційними перебудовами білкових молекул у відповідь на навантаження їх тим чи іншим антигеном. Відомо, що ці процеси зазвичай супроводжуються супровідними реакціями тіолдисульфідної системи — це «маскування» або «демаскування» -SH-груп, утворення внутрішньо- і міжмолекулярних -S-S-зв'язків [6]. Причому

при відновленні змішаних -S-S- зв'язків між низькомолекулярними тіолами і білком може відбуватися вивільнення небілкових -SH-груп [6].

Відсутність вільних небілкових -SH-груп у ПКС і НКС до антигенного навантаження можна пояснити тим, що низькомолекулярні сполуки, які містять -SH-групи, як правило, перебувають у депонованому стані й кон'юговані з білками за рахунок утворення з ними змішаних дисульфідних зв'язків [7]. Проте поява вільних небілкових -SH-груп усе ж таки спостерігається, але тільки при високоспецифічній взаємодії в імунних реакціях антиген — антитіло. Тобто цей феномен з'являється за умови, якщо структурна комплементарність рецепторної зони антитіла відповідає антигенним детермінантам. Мабуть, тільки за таких умов зміна макроструктури білків і їх конформаційні переходи можуть супроводжуватися розривом і відновленням змішаних дисульфідних зв'язків між білком і низькомолекулярними сполуками, що містять -SH-групи. Тому знайдені особливості окисно-відновних перетворень небілкових -SH- і -S-S-груп при білок-білкових взаємодіях в імунних реакціях можуть по-бічно характеризувати специфічну імунобіохімічну фазу цих реакцій при формуванні імунної відповіді. Ці та інші окисно-відновні перетворення білкових -SH- і -S-S-груп в імунних і в неімунних реакціях, мабуть, свідчать про неспецифічні зміни структурно-функціонального стану взаємодіючих біомолекул.

Біологічне значення зміни вмісту -SH- і -S-S-груп в імунних і неімунних реакціях полягає в тому, що ці функціональні групи відіграють важливу роль у структурно-функціональній організації білкових молекул та ієрархії їх структурних рівнів. Виключно висока реакційна здатність

-SH-груп робить можливою їхню участь в окисно-відновних перетвореннях, під час яких вони легко окиснюються, як правило, до дисульфідних угруповань, які, в свою чергу, знову регенерують при їх відновному розщеплюванні [1]. Оборотно-тіолдисульфідна система, що виникає на основі цих перетворень, має істотне значення для регуляції окисно-відновної рівноваги у клітинах і тканинах організму, з нею пов'язані механізми багатьох біологічних і фізіологічних процесів. Тому можна припустити, що антигени за рахунок модифікації -SH- і -S-S-груп можуть впливати на залежні від цих функціональних груп біохімічні та фізіологічні процеси [1; 6].

В еволюційному аспекті слід зазначити, що без сірки у білках були б неможливими виникнення, існування і самопідтримання структурної цілісності, а також різних біологічних властивостей білкових тіл, тобто основи життя біологічного світу природи.

Вважаємо, що разом із визначенням антитіла традиційними імунологічними методами доцільно додатково вивчати особливості та загальні закономірності окисно-відновних перетворень білкових і небілкових -SH- і -S-S-груп в імунних і неімунних реакціях, що істотно розширює аналітичні та діагностичні можливості сучасного імуноаналізу.

## Висновки

1. Виявлено загальні закономірності й особливості зміни вмісту білкових і небілкових -SH- і -S-S-груп у модельних імунних і неімунних реакціях *in vitro* зі стандартними антигенами й антитілами з діагностичних тест-систем.

2. Встановлено, що тільки імунні реакції антиген — антитіло супроводжуються вивільненням небілкових -SH-груп, зниженням вмісту не-

білкових -S-S-груп, а також підвищенням небілкового SH/SS *ox/red* коефіцієнта порівняно з початковими значеннями цих показників у позитивних контрольних сироватках до антигенного навантаження.

3. Знайдено модифікаційні зміни вмісту білкових -SH- і -S-S-груп, величин білкового SH/SS *ox/red* коефіцієнта при імунних і неімунних реакціях порівняно з початковими значеннями цих показників у позитивних і негативних контрольних сироватках до їх антигенного навантаження.

4. Разом із визначенням антитіла загальноприйнятими імунологічними методами доцільно в імунних реакціях антиген — антитіло додатково вивчати вміст білкових і небілкових -SH- і -S-S-груп, що істотно розширює аналітичні та діагностичні можливості сучасного імуноаналізу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Соколовский В. В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма. — СПб.: Медицинская академия последипломного образования, 1996. — 33 с.
2. Меццишен І. Ф., Григор'єва Н. П. Глутатионова система організму за норми та патології // Укр. біохім. журнал. — 2002. — Т. 74, № 4а. — С. 103.
3. Каліман В. А. Оксидативний стрес і регуляція метаболізму в екстремальних умовах // Укр. біохім. журнал. — 2002. — Т. 74, № 4а. — С. 9.
4. Патент 22989 А UA, МПК G 01 N 27/26 G 01 N 33/68 Спосіб визначення специфічності біологічної реакції антиген-антитіло / В. В. Костюшов, Л. А. Костюшова, О. Л. Тимчишин, В. В. Морозкін. — № 97052536; Заявл. 30.05.97; Опубл. 05.05.98.
5. Kolthoff I. M., Harris W. E. Amperometric Titration of Mercaptan with silver nitrate Using the Rotating Platinum Electrode // Ind. Eng. chem. Anal. — 1946. — № 3. — P. 161-162.
6. Можєєв В. В., Мартинек К. Инактивация и реактивация белков (ферментов) // Молекулярная биология. — 1982. — Т. 16, вып. 4. — С. 676-694.
7. Friedman M. Chemistri and biochemistre of sulfhidril group in aminoacides peptides and proteins. — Oxford; N. Y.: Pergamon Press, 1973. — P. 235.

УДК 612.017:547.367:577.115.4

Л. В. Юрлова, Н. В. Костюшова, І. І. Бокал, В. О. Ра-  
тушненко

**СТАН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ ПРИ БЛОК-  
БІЛКОВИХ ВЗАЄМОДІЯХ В ІМУННИХ І НЕІМУННИХ  
РЕАКЦІЯХ *IN VITRO***

У роботі вивчено особливості та загальні закономірності зміни вмісту білкових і небілкових -SH- і -S-S-груп у модельних імунних і неімунних реакціях *in vitro* з стандартними антигенами й антитілами з діагностичних тест-систем. Автори вважають, що разом із визначенням антитіл загальноприйнятими імунологічними методами доцільно додатково вивчати вміст білкових і небілкових -SH- і -S-S-груп в імунних і неімунних реакціях, що істотно розширює аналітичні та діагностичні можливості сучасного імуноаналізу.

**Ключові слова:** тіол-дисульфідна система, -SH- і -S-S-групи, імунні та неімунні реакції.

UDC 612.017:547.367:577.115.4

L. V. Yurlova, N. V. Kostyushova, I. I. Bokal, V. O. Ra-  
tushnenko

**THIOLDISULFIDE SYSTEM CONDITION UNDER  
PROTEIN-PROTEIN CO-OPERATIONS IN IMMUNE  
AND NON-IMMUNE REACTIONS *IN VITRO***

Features and general conformities to the law of change of the protein and non-protein -SH- and -S-S-groups contents in the model immune and non-immune reactions *in vitro* with standard antigens and antibodies from diagnostic test-systems are studied in the work. Authors consider that along with the decision of antibodies by traditional immunological methods, it is expedient additionally to study contents of the protein and non-protein -SH- and -S-S-groups in the immune and non-immune reactions, that substantially extends analytical and diagnostic possibilities of modern immunological analysis

**Key words:** thioldisulfide system, -SH- and -S-S-groups, immune and non-immune reactions.

*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 616.379.-008.64

Г. Ф. Генделека, *д-р мед. наук, доц.*

## **ПЕРОРАЛЬНА ТЕРАПІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ 50 РОКІВ ПОТОМУ: ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

*Одеський державний медичний університет*

### **Вступ**

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу останнім часом став однією з основних проблем охорони здоров'я значної частини індустріально розвинених країн світу [1; 3]. Поширення цієї хронічної хвороби тільки за минуле десятиріччя у США збільшилося на 33 %; деякою мірою це можна пояснити збільшенням тривалості життя (тобто постарінням населення), проте більш суттєвим фактором росту захворювання є ожиріння. Збільшення частоти захворюваності на ЦД 2-го типу відзначалося серед дорослих у віковій групі 30–39 років, у якій поширення хвороби зросло на 70 % за 10 років, що стало прямим наслідком ожиріння. Крім того, з'явився новий епідеміологічний феномен ЦД 2-го типу, який частіше діагностується у підлітків, у деяких штатах США він став більш розповсюдженим, ніж ЦД 1-го типу у цій віковій групі. При ЦД 2-го типу значно зменшується тривалість життя, погіршується його якість і зростає навантаження на охорону здоров'я [2]. У сучасних цивілізованих

країнах усе більше коштів асигнується на боротьбу саме з ЦД 2-го типу. Значна частина витрат при лікуванні цієї хвороби пов'язана зі значним поширенням макроангіопатій та їх прямих наслідків, тобто інфаркту міокарда, інсульту та гангрен нижніх кінцівок.

Розв'язання цієї важливої проблеми охорони здоров'я потребує значних зусиль усього медичного загалу та суспільства в цілому і залежить від профілактики цього захворювання й ефективної терапії. Цей процес відбуватиметься поступово, тому руйнівна дія цієї хвороби може позначитися на кількох майбутніх поколіннях. Епідемічне зростання захворюваності на ЦД 2-го типу призвело до інтенсивного розвитку фармакології пероральних цукрознижувальних засобів.

У даній роботі подано огляд сучасних пероральних цукрознижувальних засобів, використовуваних для лікування ЦД 2-го типу, аналізуються клінічні фактори, які дозволяють лікарю орієнтуватися серед величезної кількості засобів пероральної терапії та оптимізувати підходи

до лікування цієї соціально важливої патології.

### **Патофізіологічна характеристика**

Сьогодні наявний суттєвий прогрес у розумінні патогенезу й еволюції ЦД 2-го типу. В проспективних дослідженнях було встановлено, що застосування медикаментозних препаратів, які знижують гіперглікемію, тільки через декілька років впливає на профілактику ускладнень [4]. Цей різновид хвороби не є гомогенним захворюванням. У його патогенезі беруть участь 2 компоненти — інсулінорезистентність (тобто зниження чутливості тканин до інсуліну) і порушення секреції інсуліну, зазвичай у поєднанні. У більшості випадків ЦД 2-го типу в США інсулінорезистентність (ІР) передує дефекту секреції інсуліну.

Фактично ці два фактори можуть бути взаємопов'язані. Модуючи вміст ліпідів і метаболічні порушення бета-клітин, ІР призводить до дисфункції останніх, а згодом — до виснаження ендogenous резерву інсуліну. Сприяє різним клінічним проявам ЦД 2-го

типу також генетична схильність до цих дефектів. Хоча ці ланки патогенезу скеровують нас до патогенетичної терапії хворих на ЦД 2-го типу, проте ми визнаємо, що первинною метою лікування має бути ліквідація гіперглікемії. Вивчення ЦД 2-го типу у Великобританії підтвердило також взаємозв'язок між гіперглікемією та судинними ускладненнями, як і дослідження DCCT для ЦД 1-го типу. Зменшення вмісту глікозильованого гемоглобіну (Hb A<sub>1c</sub>) призводило до зменшення уражень мікросудин на 30–35 %, зокрема діабетичної нефропатії, нейропатії та ретинопатії.

Водночас взаємозв'язок між гіперглікемією та розвитком макроангіопатій не настільки тісний, отже, гіперглікемія — незалежна критична мета для всебічного втручання для запобігання макросудинним ускладненням.

#### Мета лікування

Американська діабетична асоціація (АДА) пропонує цільові рівні глікозильованого гемоглобіну (Hb A<sub>1c</sub>) 7 % та точку конверсії терапевтичної тактики — 8 % [5]. Більш суперечливою частиною цих рекомендацій є цільові показники ротації виду терапії.

Деякі інші професійні групи разом з Американською асоціацією клінічних ендокринологів та Європейською асоціацією вивчення діабету пропонують як цільові показники Hb A<sub>1c</sub> 6,5 % [6].

#### Контроль досягнення компенсації

Визначення вмісту Hb A<sub>1c</sub> дає об'єктивну оцінку якості контролю глікемії, який чітко характеризує ризик розвитку хронічних ускладнень. Без цієї форми контролю глікемії вибір оптимального моніторингу рівня глюкози є вельми суперечливим. Клінічний досвід доводить, що рутинне визначення вмісту глюкози в крові

має переваги для хворих, які отримують медикаментозну терапію.

Однак частота і вибір часу контролю рівня глюкози мають бути індивідуалізовані відповідно до форми терапії, первинної мети контролю та способу життя хворих. У разі інтенсифікованої терапії моніторинг рівня глюкози проводять щоденно чотири рази на день. Водночас для хворого може бути корисним щоденний контроль глікемії у певний час, щоб виявити тенденції й оцінити реакцію на різні форми фізичного навантаження або вживання різних харчових продуктів.

#### Варіанти терапевтичної тактики

Вміст глюкози у крові визначається балансом між споживанням вуглеводів, їх асиміляцією, адекватністю секреції інсуліну, продукцією глюкози печінкою та чутливістю тканин до інсуліну. Відповідно до цього побудована класифікація методів лікування. Сьогодні використовують 5 класів пероральних цукрознижувальних препаратів, які можна поділити на 2 групи:

##### I. Секретогени (стимулятори секреції інсуліну):

1. Тривалої дії (сульфаніламід).
2. Короткої дії (меглітиніди).

##### II. Несекретогени:

1. Бігуаніди (метформін).
2. Інгібітори альфа-глюкозидази.
3. Глітазони (тіазолідиндіони).

#### Секретогени

Вони є похідними сульфанілсечовини.

П'ятдесят років тому у німецькому медичному тижневику було повідомлено про перше успішне використання похідних сульфанілсечовини для лікування ЦД. Це було відкриттям ери пероральної терапії ЦД, яке започаткувало по-

дальше широке використання пероральних засобів у хворих на ЦД [8].

Сульфаніламід — та група пероральних препаратів, щодо яких накопичено найтриваліший досвід використання; їх вживають 35–40 % хворих на ЦД 2-го типу. Цукрознижувальний ефект сульфаніламідів пов'язаний зі стимуляцією секреції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози, тому передумовою їх ефективного застосування є наявність ендогенного резерву інсуліну [7].

Найчастіше призначається сульфаніламід 2-го покоління — глібенкламід. Одним із серйозних побічних ефектів цієї групи препаратів є виникнення гіпоглікемії, що спостерігається в осіб із ретельним контролем глікемії, похилого віку, або тих, хто зазнає інтенсивного фізичного навантаження чи не дотримується режиму харчування. Результати дослідження UKPDS засвідчили переконливу тенденцію до зменшення серцево-судинних ускладнень за умови ретельного контролю глікемії [12]. Пероральна терапія сульфаніламидами позитивно впливає на розвиток мікроангіопатій, менш виразно — на розвиток макроангіопатій [13]. Цьому класу протидіабетичних препаратів притаманні швидкий початок дії та достатня ефективність.

#### Секретогени короткої дії

Останнім часом в арсеналі практичних лікарів з'явилися два секретогени інсуліну, для яких характерні швидкий початок дії та коротка тривалість: репаглінід (новонорм) і натеглінід (старлікс), які належать до класу меглітинідів. Їх цукрознижувальний потенціал скерований передусім на постпрандіальну гіперглікемію. При використанні для монотерапії чи разом з іншими препаратами вони відзначаються такою ефективністю, як і суль-

фаніламіди. Секретогени короткої дії мають переваги у тих випадках пероральної терапії, коли стратегія лікування полягає у зниженні постпрандіальної гіперглікемії. Також вони мають переваги при наявності гіпоглікемій, пов'язаних із пропусками прийому їжі, оскільки вживаються тільки перед їдою. Дотепер меглітиніди — доволі дорога заміна сульфаніламідів, вони ефективніші для невеликої кількості хворих із високим ризиком розвитку гіпоглікемії.

### Бігуаніди

Другою після сульфаніламідів за частотою та тривалістю використання групою препаратів, які застосовують для лікування ЦД 2-го типу, є бігуаніди, а саме — метформін. Бігуаніди привернули увагу практичних діабетологів останні 10 років, вони ефективні як первинна терапія ЦД 2-го типу в осіб з ожирінням. Ефективність бігуанідів така ж, як у сульфаніламідів.

Популярність даної групи препаратів пов'язана з їх унікальною властивістю сприяти зниженню маси тіла, що асоціюється з покращанням контролю глікемії. Ця властивість метформіну проявляється як при монотерапії, так і при поєднанні з іншими пероральними препаратами [10]. Бігуаніди знижують рівень глікемії, гальмують продукцію глюкози печінкою. Фактично відбувається підвищення чутливості печінки до інсуліну, тобто знижується ІР.

Вивчення метформіну в рамках дослідження UKPDS продемонструвало превентивний ефект щодо розвитку макроангіопатій, що проявлялося статистично вірогідним зниженням частоти розвитку інфаркту міокарда [11].

Позитивні дані результатів цього дослідження, зниження маси тіла і помірної ціни бігуанідів, можливо, сприятимуть

тому, що метформін буде препаратом вибору. Більш ніж у 30 % хворих відзначаються диспептичні явища при прийомі метформіну — нудота, неприємні відчуття в животі, діарея чи їх поєднання. У більшості хворих впродовж лікування розвивається толерантність до цих побічних дій. Майже у 5 % хворих побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту мають постійний характер, але згодом зникають. Зрідка розвивається молочно-кислий ацидоз, передусім у осіб із хронічною нирковою недостатністю. Серед протипоказань до застосування метформіну слід відзначити гіпоксичні стани (серцеву і дихальну недостатність), тяжкі хвороби печінки і хронічну ниркову недостатність. Найефективнішим для профілактики побічних дій бігуанідів є повільне підвищення дози препарату і ретельне враховування протипоказань до призначення цього класу медикаментів.

### Інгібітори альфа-глюкозидази

Ця відносно нова група пероральних препаратів з'явилася в середині 90-х років минулого століття. Механізм дії інгібіторів альфа-глюкозидази полягає в уповільненні розщеплення вуглеводів, що спричинює зниження постпрандіальної гіперглікемії. Їх ефективність доведена як при монотерапії, так і при поєднанні з іншими пероральними цукрознижувальними препаратами. Проте зменшення вмісту  $Hb A_{1c}$  під впливом лікування інгібіторами альфа-глюкозидази незначне. Основним фактором, який обмежує використання цих препаратів практичними лікарями і потребує повільної титрації дози, є побічні дії (флатуленція, метеоризм, діарея), через що ці препарати не мають широкого застосування у клінічній практиці.

### Глітазони (похідні тіазолідиніонів)

Ці лікарські засоби належать до нового класу препаратів, які реалізують головний метаболічний ефект шляхом активації внутрішньоклітинних гама-рецепторів, активуючих проліфератор пероксисом (PPAR- $\gamma$ ). Найголовнішим результатом впливу цієї фармакологічної групи є збільшення чутливості м'язів до інсуліну, що деякою мірою пов'язано з властивістю глітазонів зменшувати вміст вільних жирних кислот. Ця група препаратів реалізує свою ефективність при лікуванні ЦД 2-го типу саме в осіб з інсулінорезистентністю. Частота позитивної відповіді при використанні глітазонів менша, ніж при застосуванні сульфаніламідів і бігуанідів [6]. Представниками агоністів PPAR- $\gamma$  є піоглітазон (Актос) та розіглітазон (Авандія).

Рандомізовані порівняльні дослідження дії піоглітазону і розіглітазону у хворих, які перейшли з терапії троглітазоном, встановили, що ці два препарати однаково ефективні [9].

Глітазони діють дуже повільно, відчутне зниження рівня глюкози в крові помітне не раніше, ніж через чотири місяці. Глітазонам притаманні деякі побічні дії: набряки, збільшення маси тіла, анемія, ураження печінки. Гепатотоксичність цих двох препаратів нижча, ніж у троглітазону, але це не виключає постійного контролю рівня печінкових ферментів.

Отже, глітазони — це нова група пероральних засобів із великим потенціалом, проте безпечність їх при тривалому застосуванні невідома. Поява цих лікарських засобів в арсеналі практичної діабетології характеризує прогрес у фармакології пероральної терапії ЦД 2-го типу. У США їх використовують для монотера-

пії та в поєднанні з іншими препаратами, в країнах Європи — тільки для комбінованої терапії. Це найдорожчі пероральні препарати для лікування ЦД 2-го типу, які потребують постійного контролю рівня печінкових ферментів кожні 2 міс упродовж першого року лікування.

### Комбінована терапія

Доведено, що первинна монотерапія пероральними засобами не в змозі невизначено довго контролювати рівень глікемії. Фактично лише у 30 % хворих вдається підтримувати рівень глікозильованого гемоглобіну меншим 7 % через 6 років монотерапії. Тому в разі погіршення первинного надійного контролю глікемії додається другий пероральний препарат з іншим механізмом дії. При відмові від застосування інсуліну виходом із ситуації може бути поєднання метформіну і глітазонів. Проте для зменшення глікемії поєднання секретогенів інсуліну та метформіну є ефективнішим. Інгібітори альфа-глюкозидази можуть використовуватися для значного зниження постпрандіальної глікемії.

Останніми роками у США набуває популярності так звана «потрійна терапія» — поєднання трьох пероральних препаратів перед призначенням інсулінотерапії. Однак ця пероральна поліпрагмазія ЦД 2-го типу невиправдана, вона тільки погіршує стан обміну речовин. У країнах Європейського товариства «потрійна терапія» не рекомендується для комбінованого лікування. Пероральна терапія ЦД 2-го типу має на меті досягнення цільового рівня вмісту глюкози в крові. Оскільки неефективність пероральних препаратів прямо пов'язана з виснаженням ендогенного резерву інсуліну, то зрештою більшість хворих на ЦД 2-го типу потребує призначення інсулінотерапії. Домогтися покращан-

ня контролю якості глікемії можна за рахунок використання готових сумішей інсулінів (так званих біфазних інсулінів) перед їдою чи інсуліну NPH (нейтральний протамін Хагедорна) або інсулінового аналога гларгіну — перед сном [14]. Водночас контроль денної глікемії підтримується призначенням одного чи двох пероральних препаратів. У разі розвитку вторинної сульфаніламідної резистентності передусім повинна використовуватися ця терапія, а не поєднання трьох пероральних препаратів.

### Висновки

Розповсюдження ЦД 2-го типу в індустріально розвинених країнах досягло епідемічного рівня, що потребує ретельного контролю з метою запобігання судинним ускладненням і підвищення якості життя. Можливості пероральної терапії ЦД 2-го типу за останні 10 років значно розширились, оскільки з'явилися нові групи медикаментозних препаратів. Проте поява лікарських засобів із принципово новими механізмами дії проблему пероральної терапії ЦД 2-го типу кардинально не змінила. Дотепер сульфаніламідів та бігуанідів залишаються основою пероральної терапії ЦД 2-го типу. Оскільки більшість хворих страждають на ожиріння, то первинною тактикою терапії є призначення бігуанідів за умови доброї переносимості. За наявності протипоказань до призначення метформіну чи поганої переносимості для осіб із надмірною масою альтернативою може бути призначення агоністів PPAR- $\gamma$ . Сульфаніламідів також забезпечують ефективний контроль глікемії. Вони є препаратами вибору у тих хворих, які на момент встановлення діагнозу мали нормальну чи дещо підвищену масу тіла. У хворих похилого віку з помірною гіперглікемією низькі

доза глімепіриду чи гліпізиду зазвичай ефективні та безпечні.

У разі нерегулярного прийому їжі альтернативою може бути використання прандіальних регуляторів гіперглікемії (меглітинідів). Первинною метою будь-якої стратегії лікування є досягнення вмісту Hb A<sub>1c</sub> 7 % чи менше. Якщо вихідний рівень вмісту Hb A<sub>1c</sub> перевищує 9 %, монотерапія зазвичай не дає позитивного ефекту. За таких умов призначають комбіновану терапію. Більшість фахівців пропонує поєднання метформіну та сульфаніламідів. Для лікування ЦД 2-го типу в конкретній ситуації можна використовувати інші препарати з урахуванням їх фармакокінетичних і фармакодинамічних особливостей.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. *Диабетология*. — М.: Медицина, 2000. — 482 с.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. *Сахарный диабет*. — М.: Универсум Паблишинг, 2003. — 456 с.
3. Ефимов А. С., Скробонская Н. А. *Клиническая диабетология*. — К.: Здоров'я, 1999. — 320 с.
4. Ефимов А. С., Зуева Н. А., Скробонская Н. А. *Диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета и диабетических ангионейропатий // Ліки України*. — 2004. — № 7-8. — С. 41-45.
5. *American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations // Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27 (suppl. 1). — P. 5-110.
6. Ahmann A., Riddle M. *Current oral agents for type 2 diabetes // Postgr. Medicine*. — 2002. — Vol. III, N 5. — P. 32-42.
7. De Fronzo R. A. *Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // Ann. Inter. Med.* — 1999. — Vol. 131, N 4. — P. 281-303.
8. Franke H., Fuchs H. *Ein neues antidiabetisches Prinzip. Ergebnisse klinischer untersuchungen // Dtsch. Med. Wschr.* — Bd. 80. — S. 1449-1504.
9. Gillies P., Dunn C. *Pioglitazone // Drugs*. — 2000. — Vol. 22. — P. 1151-1168.

10. Turner R., Cull C., Frigi V. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49) // JAMA. — 1999. — Vol. 281. — P. 2005-2012.

11. Association of glycaemia with macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus (UKPDS 35): prospective observational study / I. Stratton,

A. Adler, H. Neil et al. // BMI. — 2000. — Vol. 321. — P. 405-412.

12. U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 33) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837-853.

13. U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in over weight patients with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 34) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 854-865.

14. Jki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 758-767.

УДК 616.379.-008.64

Г. Ф. Генделека

#### ПЕРОРАЛЬНА ТЕРАПІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ 50 РОКІВ ПОТОМУ: ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Розглянуто основні принципи лікування ЦД 2-го типу пероральними препаратами, нові можливості фармакологічної терапії у зв'язку з розширенням арсеналу засобів для лікування за останні 10 років. Особлива увага приділяється комбінованій терапії ЦД 2-го типу пероральними препаратами.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, пероральна терапія, підходи до лікування.

UDC 616.379.-008.64

G. F. Gendeleka

#### PERORAL THERAPY OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 50 YEARS LATER: ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES.

General principles of the treatment of diabetes mellitus type 2 with oral hypoglycemic drugs are shown in the article. New pharmacological possibilities due to the last decade widening of the range of the drugs are emphasized. Especial attention is made to the combined therapy with oral hypoglycemic agents.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, oral hypoglycemic drugs, treatment strategies.

УДК 612.824-009.616

Л. С. Годлевський, *д-р мед наук, проф.*,  
О. М. Нєнова

## НЕЙРОІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ КОНТРОЛЮ ЗБУДЛИВОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

*Одеський державний медичний університет*

### 1. Роль цитокінів у сполученні активності імунної та нервової систем

Взаємозв'язок імунної реактивності й діяльності нервової системи добре відомий. Так, у дослідженні стресорних реакцій і ступеня їхньої виразності важливою є характеристика стану імунокомпетентної системи організму. Якщо гострий стрес викликає активацію імунної системи, то хронічний супроводжується імунодепресивним характером порушень [1]. За цих умов досить вірогідними є такі порушення, як зниження кількості фаго-

цитів, лімфоцитів і їх субпопуляцій, депресія мітогенної активності лимфоїдних клітин, функції природних кілерів, зниження продукції інтерферонів та інтерлейкінів. Імунну систему досить точно порівнюють із «рідкою» нервовою системою. І дійсно, для них обох характерні механізми пам'яті, однотипний характер реакцій щодо багатьох ендогенних регуляторів.

Одними з основних факторів, що забезпечують реципрокно функціональну активність імунної та нервової систем, є цитокіни.

Цитокіни — це протеїни, яким притаманна плейотропна активність, якій належить важлива роль у міжклітинній комунікації та клітинній активації. З функціональної точки зору цитокіни класифікують як прозапальні (стимулюючі цитокіни Th1-типу) і цитокіни Th2-типу — гальмівні. В основі цієї класифікації — їхні ефекти щодо активності імунної системи [2]. Цитокіни залучаються не тільки до імунної відповіді, але також і до значної кількості фізіологічних і патологічних реакцій, включаючи зміни на рівні периферич-

них і центральних відділів нервової системи, тому даний клас сполук можна вважати як імунomodulatory, так і нейромодulatory. З іншого боку, продукція цитокінів перебуває під тонічним контролем периферичної й центральної нервової системи, а цитокіновий баланс може регулюватися за рахунок нейромедіаторів [3–7].

Конституціональна продукція цитокінів і насамперед сполук сімейства ІЛ-1 бере участь у регуляції таких функцій, як контроль сну [8], харчова поведінка [9], овуляція [10], адаптація до фізичного навантаження [11]. Так, було доведено взаємодію між фактором некрозу пухлин альфа (ФНП- $\alpha$ ) і сигнальною молекулою лептину, що регулює центральні механізми насичення й розвитку ожиріння [12].

Нейроімунні реакції є двонаправленими — цитокіни й інші речовини, що продукуються клітинами імунної системи, можуть модулювати активність, диференціацію та життєздатність нервових клітин, тимчасом як нейротрансмітери й нейропептиди, які вивільняються нейронами, відіграють важливу роль у модуляції активності імунної системи [13–16].

Прозапальні цитокіни та їхні рецептори широко представлені в різних ділянках мозку і впливають на розвиток нервової тканини, механізми синаптичної передачі й поведінкові реакції [17–20]. Зміна експресії різних цитокінів у мозку виявляється при різних захворюваннях ЦНС, зокрема при хворобі Альцгеймера [21], множинному склерозі [22], вірусному або бактеріальному інфікуванні [23; 24], ішемії мозку [25], інсульті [26], а також при різних формах енцефало-

патії [27]. Цитокінова відповідь мозку пов'язана, як правило, зі збільшенням у 2–4 рази продукції ФНП- $\alpha$  гіпоталамусом щурів, що індукована системним застосуванням низької дози бактеріального ліпополісахариду (ЛПС) [28].

Дослідження *in vivo* з застосуванням трансгенних мишей, у яких наявне специфічне посилення продукції окремих цитокінів тканиною мозку, є підтвердженням факту, що надмірна експресія цитокінів у мозку — важливий фактор патогенезу нейротоксичних і нейродегенеративних уражень ЦНС [27].

Джерелом цитокінів, яким притаманна центральна дія (інтерлейкіну-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , -6 (ІЛ)), а також ФНП- $\alpha$ , є, насамперед, периферичні мононуклеарні клітини, які активуються у відповідь на патогенний вплив [29–33]. При цьому продуковані периферичними імунними органами цитокіни проходять через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Тому стимуляція периферичних імунокompetентних органів може справляти як локальний, так і системний вплив на діяльність мозку. Цитокіни модулюють активність нейронів, проникаючи через найбільш легкопроникні ділянки ГЕБ в умовах нормальної діяльності мозку [33]. Це доводить результати появи людського рекомбінантного ІЛ-1 $\alpha$  в корі головного мозку мишей після його підшкірного застосування без змін рівня мишачого ІЛ-1 $\alpha$  [34]. Крім того, є переконливі дані про існування механізмів активного, насиченого транспорту окремих цитокінів через ГЕБ [34; 35].

Рецептори до ІЛ-1 $\beta$  були виявлені в різних ділянках ЦНС із найбільшою концентрацією в гіпокампі [36]. Клітини гіпофіза також мають рецептори

до ФНП- $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$ , активація яких має значення у вивільненні кортикотропіну й гормону росту. Доведено, що гліальні клітини здатні продукувати різні цитокіни — деякі цитокіни сімейства ІЛ-1, ІЛ-6, ІФН- $\alpha$ , ФНП- $\alpha$ , і TGF- $\beta$  [37–42]. Астроцити в умовах подразнення здатні вивільняти цитокіни, адгезивні молекули, а також різні тканинні фактори [43–46]. Мікрогліальні клітини також продукують цитокіни — як у спокої, так і в активованому стані [47; 48]. Доведено появу у корі мозку людини антагоніста імунореактивності ІЛ-1, ІЛ-1R $\alpha$  у нейронах та ІЛ-1 $\beta$ , а також ІЛ-1 $\beta$ R — у гліальних клітинах, що припускає аутокринний механізм дії антагоніста рецепторів ІЛ-1 (ІЛ-1R $\alpha$ ) на нейрони й паракринний — на гліальні клітини [49; 50]. Експерименти з електрофоретичним підведенням рекомбінантного ІЛ- $\beta$  і ФНП- $\alpha$  засвідчили їхню специфічну дію щодо глюкозочутливих нейронів гіпоталамуса [15].

Слід наголосити, що клітинна експресія цитокінів у ЦНС строго контрольована, однак при певних функціональних станах продукція окремих цитокінів може набувати іншого просторового порядку розподілу, а також характерної тимчасової динаміки. Так, відзначається діурнальний ритм експресії принаймні ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$ , що перебуває під контролем нейроендокринної системи й відповідає коливанням рівня КРФ. Експресія мРНК ФНП- $\alpha$  більше виражена в гіпоталамусі й гіпокампі протягом світлої частини доби [51]. Також циклічно змінюється мРНК ІЛ-1 $\beta$  у гіпоталамусі, гіпокампі й корі мозку, але не в структурах стовбура та мозочка, що свідчить про циркадний механізм

регуляції експресії даного цитокіну [52].

Фармакологічні й поведінкові дослідження показали здатність ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  не тільки модулювати нейроендокринні функції й метаболізм окремих нейромедіаторів і модуляторів, а також змінювати поведінкові реакції тварин [53]. Було висловлене припущення, що цитокіни, які продукуються каскадом нейронів і гліальними клітинами у мозку, можуть брати участь у комплексних змінах, що відбуваються в організмі у відповідь на дію інфекційних збудників, запалення, ішемії й інших ушкоджень мозку; ці зміни проявляються в комплексних вегетативних, нейроендокринних, метаболічних і поведінкових порушеннях [16; 17; 54].

Дослідження останнього часу довели роль великої кількості цитокінів у формуванні судомного синдрому з участю структур гіпокампа у трансгенних мишей [55], а також при амигдалярному кіндлінгу [56], моделі епілептичного статусу в щурів [57]. Найстабільнішим є проконвульсивний ефект ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  [58].

Сьогодні встановлена роль цитокінів у регуляції збудливості мозку, що становить істотний інтерес для проблеми патогенезу судомного синдрому, при якому підвищена збудливість нейрональних утворень є провідним механізмом патогенезу [59–62]. При амигдалярному електростимульованому кіндлінгу рекомендується підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-1R1, ФНП- $\alpha$  і TGF- $\beta$ 1 мРНК у парієтальній, префронтальній та піриформній корі, мигдалику й гіпокампі, що відзначалося через 2 год від моменту останніх судом, з наступною (через 3 тиж) нормалізацією зазначених пору-

шень [32]. Подібна динаміка рівня цитокінів може бути розцінена як механізм зростання судомної готовності: високі дози ФНП- $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$  протягом імунотерапії можуть індукувати судомні стани у пацієнтів [63]. Один нанограм людського рекомбінантного ІЛ-1 $\beta$  при внутрішньогіпокампаальному введенні за 10 хв до застошування каїнової кислоти збільшував на 226 % термін судомних проявів у щурів [64], тимчасом як блокатори чи антагоністи ІЛ-1 $\beta$  розглядаються як новий клас протіепілептичних препаратів [65]. Тому можна припустити, що подібні препарати можуть бути ефективними, у тому числі в умовах провокації синдрому скасування до бензодіазепінів (БДЗ), основою якого є неконтрольоване підвищення активності нейрональних структур.

У дослідженні А. А. Shandra et al. (2002) показано, що електростимуляція (ЕС) мигдалика через 24 год із моменту застошування ФНП- $\alpha$  (5,0 мкг/кг) супроводжувалася формуванням генералізованих клоніко-тонічних судом, які мали повторний характер у всіх експериментальних тварин, — загальна кількість тварин з генералізованими судомами перевищувала таку ж у контролі без введення цитокіну. Також під впливом ФНП- $\alpha$  була більш виражена тривалість генералізованої судомної активності, що становила (92,5 $\pm$ 10,5) с, тимчасом як у контролі — (47,3 $\pm$ 5,3) с. Крім того, формування кіндлінгу супроводжувалося збільшенням вмісту TNF- $\alpha$  у структурах мозку й плазмі крові, а під впливом TNF- $\alpha$  відзначалася характерна зміна ЕЕГ. Ці результати збігаються з даними інших авторів [32], які показали значне збільшення мРНК

TNF- $\alpha$  і м-РНК ІЛ- $\beta$  через 2 год від моменту останніх кіндлінгових судом у щурів.

Помічено зростання рівня ІЛ-1 $\beta$  у мозку й плазмі крові тварин з амигдалярним ЕС-кіндлінгом відповідно в 6,5 і 4,0 рази [66]. Тому для аналізу механізмів збільшення рівня цитокінів у даних умовах важливе значення мають механізми, які взаємопосилують їхню взаємодію [31]. Можна припустити, що первинне зростання вмісту ІЛ-1 $\beta$  відіграє індуктивну роль відносно вмісту ФНП- $\alpha$  у кіндлінгових тварин.

У дослідженнях N. Esen et al. (2001) були вивчені деякі параметри периферичної імунологічної реактивності, а також імунореактивність до GFAP у різних фазах формування абсансної епілепсії в WAG/rij щурів. При цьому автори обстежували за допомогою імунофлюоресцентної методики CD3<sup>+</sup> (Т-клітини), CD4<sup>+</sup> (Т-хелпери), CD8<sup>+</sup> (Т-цитотоксичні клітини), CD19<sup>+</sup> (В-клітини), а також CD25<sup>+</sup> (ІЛ-2 рецепторні, активні Т-клітини). Методом імунодифузії визначали рівень імуноглобулінів — IgG, IgA, IgM. Після декапітації здійснювали забарвлення на наявність GFAP у структурах хвостатого ядра, таламуса, гіпокампа, мигдалика й мозочка імуногістохімічними методами. Автори встановили, що з віком (з 2-го до 6-го місяця життя) у щурів WAG/rij відзначалося зростання CD3 і IgM, тимчасом як у контролі (білі щури лінії Вістар) подібний процес відсутній. Автори дійшли висновку, що в щурів зі спадковою формою епілепсії з віком відбувається активування імунної системи паралельно з появою та розвитком проявів абсансної епілепсії. Крім того, щільність

GFAP+астроцитів як у таламусі, так і у хвостатому ядрі — структурах, які мають важливе значення для розвитку проявів абсансної епілепсії, — у цих тварин істотно знижується. Отже, периферичні імунні механізми поряд з астроцитарними відіграють важливу роль у формуванні проявів абсансної епілепсії.

Розглядаючи проблему участі цитокінів у механізмах розвитку епілепсії, слід підкреслити, що прозапальні цитокіни забезпечують пригнічення мікросомальної фракції печінки, гальмують активність моноаміноксигеназ [67]. З продукцією ІФН- $\alpha$ , ІФН- $\beta$ , ІЛ-1, ФНП- $\alpha$  пов'язане зниження вмісту цитохрому P450, пригнічення монооксигеназної активності й зниження фармакометаболізуючої функції печінки при вірусних і бактеріальних інфекціях, гострому асептичному запаленні, введенні бактеріальних ЛПС. Введення очищених рекомбінантних цитокінів також чинить депримуєчу дію на цитохром P450 як в умовах експерименту, так і у клініці. Отже, у подібних умовах порушується метаболізм печінкової паренхіми, що може спричинити фармакодинамічні порушення, які знижують ефективність проти-епілептичної терапії.

## **2. Нейромедіаторні механізми здійснення центральних ефектів цитокінів**

Серед розглянутих нейро-медіаторних механізмів важливими є дані про взаємодію цитокінів і системи збуджувальних амінокислот. Так, у дослідженнях A. Vezzani et al. (1999) відзначалося істотне збільшення кількості ІЛ-1 $\beta$  — у 16 разів в утвореннях гіпокампа після внутрішньогіпо-

кампального застосування каїнової кислоти, а при кіндлінгу даний показник перевищував контрольне значення в 30 разів. Автори дійшли висновку, що в умовах кіндлінгу активація системи збуджуючих амінокислот значною мірою сприяє зростанню рівня цитокінів у нейрональній тканині. Автори довели, що відносно низька концентрація ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  пригнічує механізми тривалої потенціації, змінює функціональний стан системи збуджувальних амінокислот [64], а також модифікує іонну провідність, особливо провідність іонів Cl<sup>-</sup> і Ca<sup>2+</sup>.

Участь цитокінів у формуванні проявів толерантності до дії бензодіазепінів, що характеризується формуванням патологічної збудливості структур мозку, досліджено в роботі A. K. Pringle, C. R. Gardner (1996). Автори застосували методику зрізів тканин мозочка, в яких ЕС паралельних волокон супроводжувалася ефектом пригнічення спонтанної активності клітин Пуркінє, в основі якого було активування ГАМК-А рецепторів. У даних умовах було встановлено, що додавання до інкубаційного середовища ІЛ-1 (5,0 і 10,0 нг/мл) супроводжувалося зниженням гальмівного ефекту вже через 10 хв від моменту початку перфузії. При цьому висока концентрація ІЛ-1 також ефективно блокувала дію екзогенної ГАМК (0,1 мМ). Відзначено, що ефект усунення гальмівної дії ГАМК під впливом ІЛ-1 не блокувався індометацином, що вказує на непричетність до його формування вторинної месенджерної системи, детермінованої простагландинами.

Активация імунної системи запускає в симпатичній нервовій системі процеси вивіль-

нення норадреналіну, адреналіну й допаміну [43; 68; 69]. Вивільнення катехоламінів у результаті імуностимуляції асоційовано з вивільненням АТФ і аденозину як котрансмітерів. Оскільки імунні клітини також мають пуринові P1 і P2 рецептори [70], продукція ендотоксинів, спричинена цитокінами, також перебуває під контролем пуринергічної системи [71–73].

Ефекти катехоламінів і адреномодуляторів при септичному запаленні — один із найкраще вивчених розділів нейроімунномодуляції. Адренорецептори функціонально пов'язані з різними G-протеїнами, що здатні як стимулювати (Gs), так і пригнічувати (Gi) аденілатциклазу. Доведено, що серед трьох найбільших груп адренорецепторів ( $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2- і  $\beta$ -підтипи адренорецепторів, тобто  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2- і  $\beta$ 3-адренорецептори) принаймні  $\alpha$ 2-,  $\beta$ 1- і  $\beta$ 2-адренорецептори відіграють важливу роль у регуляції балансу цитокінів. Як  $\alpha$ 2-, так і  $\beta$ 2-адренорецептори експресовані на поверхні різних імунних клітин [74; 75], тому їхня активація може діяти безпосередньо на продукцію цитокінів відповідними клітинами за допомогою модуляції рівня цАМФ у клітинах. Виникає припущення, що зв'язування лігандів з альфа-2-адренорецепторами зменшує, а активація бета-адренорецепторів, навпаки, — збільшує рівень цАМФ у клітинах, забезпечуючи в такий спосіб посилення імунної відповіді при активуванні  $\alpha$ -2 і ослаблення його при активуванні  $\beta$ -адренорецепторів.

Проте у випадку макрофагів, які є потужним джерелом цитокінів протягом розвитку запального процесу, відзначається виражене домі-



нування  $\beta$ -2-адренорецепторів порівняно з іншими адренорецепторами [76–78]; це свідчить, що ефекти активування  $\alpha$ -2-адренорецепторів можуть бути легко блоковані. Крім незначного за виразністю прямого ефекту  $\alpha$ -2-адренорецепторів, локалізованих на поверхні імунореактивних клітин,  $\alpha$ -2-адренорецептори, експресовані на терміналях симпатичної нервової системи в лімфоїдних органах, дають виражений непрямий ефект [76; 78; 79]. Ця непрямая дія пов'язана з негативною за знаком зворотною модуляцією вивільнення ендogenous норадреналіну [72; 80] пресинаптичними  $\alpha$ -2-адренорецепторами. Непряма й пряма дія гетерогенно локалізованих  $\alpha$ -2-адренорецепторів у ЛПС-викликаній продукції ФНП- $\alpha$  також була відзначена раніше [77–79].

Порушення симпатергічної медіації за допомогою резерпіну істотно збільшувало ЛПС-викликану продукцію ФНП- $\alpha$  в мишей. Більше того, клонідин-агоніст  $\alpha$ -2-адренорецепторів збільшував продукцію ФНП- $\alpha$  при ендотоксемії та запобігав ефектам ізопротерінолу ( $\beta$ -адреноблокатора), що блокували продукцію ФНП- $\alpha$  [78]. Участь  $\beta$ -адренорецепторів у модуляції ефектів цитокінів перебуває у відповідності з розвитком під їхнім впливом збільшення внутрішньоклітинного вмісту цАМФ [76; 81–84], що, у свою чергу, супроводжується пригніченням ЛПС-індукованої продукції ФНП- $\alpha$ . Хоча рівень цАМФ і зростає під впливом зв'язування лігандів  $\beta$ -адренорецепторів, загальноприйнятим є положення про те, що  $\beta$ -адренорецептори пригнічують продукцію прозапальних цитокінів і збільшують рівень протизапальних цитокінів.

Згідно з цим показано, що збільшення продукції цАМФ супроводжується пригніченням синтезу ФНП- $\alpha$  [76; 85; 86], IL-2 [87], ІФН $\gamma$  [88] та IL-12 [72; 89], однак збільшення рівня цАМФ стимулює синтез IL-4 [90], IL-5 [91], IL-6 [92] та IL-10 [83; 93]. Отже, активування рецепторів нейромедіаторів, які стимулюють синтез цАМФ, спричинює стимуляцію Т-хелперів другого типу (Th-2), тобто активацію протизапальної відповіді, тимчасом як зниження внутрішньоклітинного цАМФ стимулює Th-1 тип відповіді, що забезпечує деструктивні, запальні зміни. Ці дані свідчать про комплексні механізми, які стимулюються різними типами адренорецепторів і реалізуються за допомогою зміни балансу Th-1/Th-2 клітин. Зрештою, потенційне значення адренергічних лікарських препаратів може полягати в можливості зміни функціонального стану імунної системи, а також побічних ефектів.

Однією з найімовірніших систем медіаторів, опосередкованих взаємодією імунологічної та нервової систем, є глутамат. Так, на думку В. А. Євсєєва й співавторів (2003), у 1995–1997 рр. уперше було продемонстровано, що антитіла до субрегіону Glu3В діють як високоспецифічні агоністи глутаматних рецепторів, тобто автосенсибілізація до глутаматного рецептора може стати причиною епілептогенного порушення. При тривалому патологічному процесі можливе також утворення антитіл 3-го порядку — антиантитіл до NMDA-рецепторів, здатних зв'язувати глутамат. Очевидно, один із важливих механізмів ремісії при епілепсії може бути зумовлений подібними складними автоімун-

ними процесами, нині недостатньо вивченими.

У дослідженні J. A. Aarli (2000) встановлено, що енцефаліт Расмуссена — це класичний варіант автоімунних порушень ЦНС, при якому в сироватці крові пацієнтів виявляються антитіла до глутаматних рецепторів Glu3, й імунізація тварин до антигенів даного типу рецепторів дозволяє моделювати відповідне захворювання у тварин. Автор відзначає існування незначної кількості доказів, що імунні механізми залучені в патогенез резистентної форми епілепсії в дітей, за винятком енцефаліту Расмуссена. Епілепсія виникає найчастіше у пацієнтів, що страждають на системний червоний вовчак, у яких визначається високий титр антифосфоліпідних антитіл; можливо, саме ці антитіла призводять до ушкодження структур кори головного мозку.

У дослідженнях I. Glezer et al. (2003) була встановлена ефективність глутаматних рецепторів щодо модуляції імунної відповіді в мозку мишей ліній C3H/HeN і C3H/HeJ. Остання лінія вирізняється тим, що у тварин відсутній ген, кодує структуру (tool-like рецептор) TLR 4-го типу. Мишам здійснювали внутрішньостріарну ін'єкцію ЛПС, що є екзогенним лігандом TLR4-рецепторів. Було встановлено, що введення ЛПС активувало транскрипцію великої кількості генів, що залучаються у формування імунної відповіді. МК-801-антагоніст NMDA-рецепторів підсилював ефекти ендотоксину в мозку C3H/HeN мишей, але не тварин з дефіцитом функції TLR4-рецептора. Цікавим є те, що на стороні введення ЛПС на фоні застосування МК-801 у мишей да-

ної лінії реєструвалася більш виражена продукція мРНК, яка кодує продукцію TLR-рецептора другого типу, CD<sub>14</sub>, ФНП- $\alpha$ , а також інгібуючого фактора капа-В-альфа, що спостерігалось в різні періоди часу з моменту введення ЛПС. Подібна посилена запальна відповідь не була пов'язана з посиленням проявів нейродегенерації або демієлінізації, що підтверджувалося різними методами досліджень протягом 2 тиж після введення препарату.

Отже, автори довели, що зв'язування глутамату з NMDA-рецепторами модулює ЛПС-індуковану імунну відповідь за залежним від стану TLR-4 механізмом. Ця відповідь може мати критичне значення для елімінації компонентів оболонки бактеріальних клітин, тобто мінімізації інфекційно-септичного ушкодження тканин. Однак тривалий характер дисрегуляції прозапальних сигналів, що залучають NMDA-рецептори, спричинює демієлінізацію і є самостійним механізмом формування патологічних порушень.

### **3. Інтерферони та їхні ефекти на збудливість мозку**

У дослідженнях *in vitro* встановлено, що при введенні в інкубаційне середовище хронічних церебральних і мозочкових нейрональних культур у відносно високих дозах інтерферони здатні індукувати епілептиформну вибухову активність [94]. Подібний ефект виявлений і в умовах інкубації гіпокампальних зрізів [95]. Автори відзначають, що вибухова епілептиформна активність могла бути індукована протягом 2 хв від моменту початку аплікації й тривала протягом кількох годин [95]. Причому епілептогенний ефект интерфе-

ронів міг бути результатом порушення гальмівних трансинаптичних механізмів, оскільки амплітуда гальмівних постсинаптичних потенціалів зменшувалася перед початком розвитку епілептичної активності (ЕпА). Muller et al. (1993) довели, що ефекти ІФН можуть бути опосередковані перекисними сполуками, тому що паралельне введення в інкубаційне середовище антиоксидантів усувало проепілептогенні ефекти ІФН, тимчасом як перекис водню потенціював дану дію.

Інтерферони застосовувалися при лікуванні багатьох захворювань, і дані цитокіни належать до тих, про які накопичено значний матеріал, що свідчить про його вплив на судомні прояви. Так, у багатьох пацієнтів під впливом ІФН, який здебільшого застосовували для лікування вірусного гепатиту, відзначалося виникнення судом [96–99]. Подібне відзначалося при лікуванні ІФН пацієнтів з лейкемією [100], мієломою [101]. Характер виниклих судом був різним: від парціальних, фото-чутливих клонічних скорочень м'язів обличчя [101] до генералізованих клоніко-тонічних реакцій [98; 102] і епілептичного статусу [97; 100]. У кожному з цих спостережень судоми припинялися після скасування ІФН. Багато авторів вказують на можливість формування судомного синдрому як побічного ефекту імунотерапії препаратами інтерферону [103–107]. При цьому частота подібного ускладнення може становити від 1 на 1000 [104] до 1,3 на 100 [98].

Всупереч цим даним, [108–110] доводять можливість припинення резистентних судом, асоційованих із цитомегаловірусною інфекцією або енце-

фалітом Расмуссена, під впливом ІФН.

Цікавими є дані, що свідчать про значення інтерферонної системи в контролі центральних функцій [111]. Автори застосовували в роботі  $\alpha$ -1 і  $\alpha$ -2-інтерферони: реаферон і росферон дозами 125, 250, 500, 1000, 2500 і 5000 МО/кг; відзначено стимулювальну дію щодо дослідницької рухової активності в тесті «відкрите поле» при деяких «середніх» дозах препарату, тобто дозозалежність описувалася дзвіноподібною кривою. При цьому максимум стимулювальної дії відзначений до початку третьої години після введення інтерферонів дозою 2500 МО/кг, а виразність ефекту була порівнянна з виразністю психостимулювальної дії сиднокарбу дозою 10 мг/кг. Препарати інтерферону чинили також антистресорний вплив, що було відзначено на мишах-самцях лінії C57BL/6 у моделях емоційно-больового й теплового впливу.

Відзначена стимуляція агресивності тварин під впливом препаратів інтерферону в тестах «бійки самців» або «перехоплення» пар тварин, індукованих електробольовою стимуляцією, що, на думку авторів, свідчить про дофамінстимулювальний ефект інтерферонів.

Для дії інтерферонів характерним було зниження больової чутливості мишей, що визначалося в тесті підсмикування хвоста, що занурюється в гарячу воду: латентний період цієї реакції збільшувався після введення інтерферону дозою 125 МО/кг в 1,4 разу, а при введенні дозою 2500 МО/кг — в 1,38 разу.

Отже, для дії інтерферонів характерні нейропсихотропні ефекти — це підвищення агре-

сивності тварин, психостимулювальна, антиноцицептивна й антистресорна дія. Цікавими є дані щодо імуностимулювальних ефектів штучної активації антиноцицептивної системи стовбура мозку: різномодальна електростимуляція ростральної частки центральної сірої речовини навколо сільвієвого водопроводу й каудальної частини гіпоталамуса спричинює в кішок компоненти люті, антиноцицепції й водночас імунологічної відповіді. При цьому наявна стимуляція антитілоутворення, підвищення проліферативної активності стовбурових кровотворних клітин, зростання активності Т-кілерів тощо.

Враховуючи, що система інтерферону надзвичайно універсальна й що в клітинах людини діють понад 20 генів  $\alpha$ -інтерферону, можна погодитися з думкою Ф. І. Єршова (1996) про контрольну-регуляторну роль цієї системи в підтримці білкового гомеостазу.

Вивчаючи механізми дії ІФН на нервову тканину, слід зазначити, що введення експериментальним тваринам ІНФ- $\gamma$  в структуру гіпокампа індукує відстрочений у часі апоптоз — як результат посиленої продукції NO, індукованого активацією iNOS [112]. Це свідчить про участь метаболічних механізмів контролю синтезу оксиду азоту в здійсненні нейротропної дії інтерферону.

У такий спосіб система ІФН бере участь у контролі збудливості структур мозку. Разом із тим, під впливом препаратів ІФН можуть спостерігатися як ефекти індукції й полегшення судом, так і пригнічення судомних реакцій. На відміну від прозапальних інтерлейкінів, недостатньо ви-

вчена роль ендогенної системи збуджувальних амінокислот у реалізації ефектів ІФН.

#### **4. Поведінкові розлади, індуковані цитокінами**

Дані літератури щодо застосування цитокінів свідчать, що під їхнім впливом у пацієнтів індукується поведінка — вона має неспецифічні риси й характерна для осіб, які страждають на інфекційні захворювання, — слабкість, нездужання, неможливість концентрації, млявість, висока температура. До структури порушень додавалися гіперсомнія, депресія, втрата соціальної активності. Тому цей синдром дістав назву «хвороблива поведінка» (sickness behavior) [113]. Даний симптомокомплекс значною мірою нагадує спостережуваний у пацієнтів, які страждають на злоякісні новоутворення [114–117]. У механізмах розвитку подібних станів провідне значення належить центральним ефектам цитокінів, зокрема механізмам внутрішньоклітинної взаємодії цитокінів і нейромедіаторів, а також цитокінів і факторів росту.

Автори зазначають і можливість формування порушень поведінки також периферичним шляхом — за рахунок стимуляції цитокінами рецепторів блукаючого нерва. Так, Bluth et al. (1994) досліджували ефекти внутрішньоочеревинного застосування ЛПС в умовах субдіафрагмальної ваготомії. Автори довели, що в групі хибнооперованих тварин застосування ЛПС викликало депресію соціального дослідницького поведінки, а в умовах субдіафрагмальної ваготомії даний ефект був відсутній. У дослідженні на мишах також були отримані подібні результати при вивченні

внутрішньоочеревинного застосування ІЛ-1 [118]. В умовах внутрішньоперитонеального застосування ФНП- $\alpha$  рекомендована індукція повільнохвильового сну, даний ефект значною мірою блокується під впливом ваготомії [119].

Подібні результати підтверджують думку, що цитокіни можуть змінювати активність мозку за допомогою впливу на периферичні нервові рецептори [120].

Вплив запальних процесів на прояви порушень психічної сфери останнім часом викликає значний інтерес [121]. Причому як фактори, що опосередковують подібний взаємозв'язок і спричинюють седативну й сомногенну дію, автори розглядають продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), а також індуктори даної активності — інтерлейкіни (ІЛ-1).

Відомо, що деякі імунотулюючі агенти здатні викликати порушення нервово-психічної сфери (зокрема, препарати, застосовувані в онкохворих, спричинювали виражену депресію) [122]. Автори довели, що застосування ІЛ-2 сприяло розвитку тяжкої депресії.

Дослідження впливу терапії антидепресантами на рівень ІЛ-1 та ІЛ-2 проведено в роботі М. Kubera, А. Symbirtsev et al. (1996). Депресивноподібний стан у тварин індукували тривалим (протягом 3 тиж) впливом на щурів лінії Вістар середнім за інтенсивністю, випадковим за частотою стресорним подразником. Щоденне, протягом 5 тиж, застосування іміпраміну приводило до відновлення харчової поведінки тварин. Авторами відзначено, що восьмитижневий стрес супроводжувався зростанням здатності сплено-

цитів продукувати ІЛ-1 та ІЛ-2. Антидепресивні ефекти імпраміну супроводжувалися зниженням здатності спленоцитів до продукування ІЛ-1 та ІЛ-2, а також до проліферації.

Дослідження можливої ролі автоімунних процесів у розвитку депресивного стану проведено в роботі М. Маес, Е. Vosmans (1991). Авторами досліджено вміст антифосфоліпідних (антикардіоліпідних і антифосфатидилсеринових) антитіл, а також антитіл до компонентів ядра, антигенів вірусу Епштейна — Барр і цитомегаловірусу. Також вивчали вміст ІЛ-2 у сироватці крові як маркер активування Т-клітин. Встановлено, що антикардіоліпідних антитіл було більше в плазмі крові у меланхолічних пацієнтів порівняно зі здоровими волонтерами і пацієнтами з мінімальними проявами депресії. Антиядерні антитіла частіше виявлялись у депресивних хворих, ніж у здорових волонтерів. Рівень антикардіоліпідних і антинуклеарних антитіл позитивно корелював. Депресивний стан характеризувався збільшеним вмістом у сироватці крові ІЛ-2.

Узагальнюючи відомі дані про роль імунологічної системи у формуванні депресії, М. Маес, I. De Meester et al. (1991) підкреслюють, що виражені депресивні стани характеризуються значними імунними розладами — такими як порушення з боку мітогеніндукованої бласттрансформації, що пов'язано з механізмами дії ІЛ-2 і формуванням автоімунної відповіді. Для вивчення можливих патофізіологічних механізмів названих факторів була досліджена пре-і постдексаметазон-індукована активність дипептидил-пептидази IV (DPP IV) у хворих із

депресією і здорових волонтерів. Слід зазначити, що даний ензим відіграє важливу роль у ІЛ-2-зв'язаній бластній трансформації, а також може впливати на механізми автоімунних порушень. Було встановлено істотне зниження активності DPP IV при розвитку вираженої депресії, відзначалася також виражена негативна кореляція між рівнем активності DPP IV і тяжкістю захворювання.

У своєму дослідженні М. Маес, S. Scharpe et al. (1992) спиралися на дані про те, що виражена психопатологічна продукція може супроводжуватися системною імунною активацією, характерною для запального процесу взагалі. Тому автори вивчали рівень різних протеїнів у плазмі крові при формуванні порушень психічної діяльності, зокрема вміст  $\alpha$ -1-антитрипсину,  $\alpha$ -2-макроглобуліну, гаптоглобіну,  $\alpha$ -1 кислого глікопротеїну, трансферину, компонента 4 комплексу й С-реактивного білка, також проведено дослідження рівня ІЛ-1- $\beta$  й ІЛ-6. Було доведено, що гіпергаптоглобінемія й гіпотрансферинемія найбільш характерні для відповідних розладів психічної сфери.

Існують свідчення, що при розвитку психопатологічних порушень (зокрема депресії) відбувається гіперактивація осі гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози [123], тобто якщо врахувати, що дані зміни пов'язані з виникненням і розвитком стресу, а однією з форм стресорної реакції є невроз, то ці результати підтверджують справедливості розгляду патогенезу психічних порушень у контексті психосоматичної патології. Крім того, родинний характер цих станів підтверджується істот-

ними змінами з боку імунокомпетентної системи організму, що при розвитку депресії може розцінюватись як системна активація імунітету. Це може супроводжуватися зростанням рівня ІЛ-1- $\beta$ , відомого як фактор, що забезпечує збільшення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі протягом розвитку імунної відповіді. Дане дослідження проводилося для з'ясування: чи впливає ІЛ-1- $\beta$  на активування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі у хворих із депресією. У 28 пацієнтів, які страждали на депресію, досліджували рівень кортизолу після нічного сну, перед яким вводили 1 мг дексаметазону (гальмівний тест). Також вивчалася продукція ІЛ-1 клітинами-моноклеарами крові в умовах застосування мітогенів. Результати досліджень дозволили авторам дійти висновку, що ІЛ-1- $\beta$  значною мірою визначає високу функціональну активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі в пацієнтів, які страждають на депресію.

Дослідження М. Маес, S. Scharpe et al. (1993) переконливо свідчать, що при депресії (особливо при меланхолічних станах) може істотно змінюватись імунна відповідь. У даному дослідженні автори з'ясовували, коли ІЛ-6 має відношення до активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі й чи спостерігається зміна вмісту ІЛ-6 у крові пацієнтів, які страждають на депресію. Вимірювання рівня ІЛ-6 були проведені у 8 здорових осіб і 24 пацієнтів з депресією. Встановлено, що кількість ІЛ-6 у меланхоліків була істотно більшою, ніж у практично здорових волонтерів. Компонент меланхолії також визначав високий рі-

вень ІЛ-6 у хворих із різними формами депресії. Продукція ІЛ-6 істотно корелювала з рівнем гаптоглобіну (позитивна кореляція) та негативно — з рівнем трансферину. Також позитивною була кореляція між активністю ІЛ-6 і постдексаметазоновим рівнем кортизолу в плазмі крові.

В огляді власних робіт М. Маес (1993) доводить, що депресія характеризується системною активацією імунної системи, яка залучає фагоцити, Т- і В-клітини, а також збільшенням продукції анти-тіл. Найбільш вираженою зміною з боку протеїнів плазми крові при депресії є зростання кількості гаптоглобіну, що найбільше корелює з продукцією ІЛ-6, а також зміни різних показників імунної системи: моноцитоз, нейтрофілія, активація Т-клітин на фоні прояву симптомів депресії-анорексії, втрати маси тіла, психомоторної загальмованості, порушення сну, анергії. Генетичні дослідження припускають, що провідна роль у розвитку депресії належить 16-й хромосомі. Автор робить узагальнення, що збільшена продукція ІЛ-6 та ІЛ-1 лежить в основі імунної активації й інших патогенетичних порушень при депресії.

М. Маес, Е. Vosmans et al. (1995) описали наявність функціональних взаємозв'язків між ендокринною й імунною системами на підставі виявлення позитивної кореляції між рівнем пролактину в плазмі крові й ІЛ-2.

Р. Smith (1991) припускає, що в основі депресії лежить підвищена секреція цитокінів макрофагами (монокінами). Монокіни, які вживали волонтери, призводили до формування порушень психічної діяльності, що кваліфікували як епі-

зоди депресії. При цьому застосування ІЛ-1 спричинювало гормональні порушення, властиві депресії. Ця теорія дозволяє зрозуміти зв'язок депресії з захворюваннями серця, ревматоїдним артритом, інсультом та іншими захворюваннями, для яких характерною є макрофагальна активація. Превалювання депресії в жінок порівняно з чоловіками (3:1) пояснюється здатністю естрогенів активувати макрофаги. Надзвичайно низький рівень депресії в Японії пов'язаний із гальмівним впливом ейкозопентаноївої кислоти на активність макрофагів. Тому риб'ячий жир пропонується як засіб профілактики депресивних станів.

Р. Smith (1992) розглянув принципову можливість хронічної активації макрофагів із наступною втратою їх здатності контролювати секрецію Т-клітинами ІЛ-2, а також зниження утворення рецепторів ІЛ-2 як основного механізму розвитку шизофренії.

Отже, можна зробити висновок, що розвиток інфекційно-запального процесу пов'язаний із продукцією цитокінів і формуванням поведінкових розладів центрального генезу. Так, розглядаючи універсальний механізм подій, які призводять до розвитку синдрому «хворобливого поведіння», С. D. Breder et al. (1993) підкреслюють, що після периферичного застосування ЛПС мРНК ФНП- $\alpha$  спочатку проявляється в периваскулярних й менингеальних клітинах і нейронах у різних ділянках мозку. Поява ФНП- $\alpha$  й ІЛ-1 $\beta$  в утвореннях ЦНС супроводжується характерними проявами сонливості, летаргії, пірогенним ефектом, а також анорексією [124]. Доведено, що ключовою ланкою цент-

ральної дії ФНП- $\alpha$  є запобігання деградації регуляторного пептиду, що діє на G-протеїн RGS7 [125]. Спричинена цитокіном активація ендотеліальних клітин судин супроводжується вивільненням вторинних месенджерів і є непрямим шляхом формування центральних ефектів цитокінів. Вторинні месенджери, такі як оксид азоту й простагландини, синтезовані індуцибельною NO-синтазою та циклооксигеназою-2, чия транскрипція індукується й ампліфікується прозапальними цитокінами, такими як ІЛ-1, легко досягають центральних нейрональних утворень. Тому можна припустити, що циркулюючі в руслі крові цитокіни можуть впливати на утворення ЦНС опосередковано — шляхом активації ендотелію й посилення продукції, наприклад ІЛ-1, що в остаточному підсумку підсилює первинний сигнал, викликаний ІЛ-1 [126; 127].

Периферичне застосування цитокінів може також супроводжуватись активуванням генів, залучених у регуляцію транскрипції цитокінів у тканині мозку. Так, було доведено, що внутрішньоочеревинне застосування ІЛ-1 активує ген-регулятор транскрипції *c-sfos* білка в деяких структурах мозку, і в цій активації важливу роль відіграють норадренергічні механізми [128].

Важливим елементом дії цитокінів є периферична нервова система, яка іннервує тканини й здатна передавати інформацію центральним структурам, про що свідчать наведені дані про роль блукаючого нерва. Цитокіни здатні стимулювати гіпоталамус і вивільняти кортикотропін-рिलізінг-фактор (КРФ), що, у свою чергу, спричинює активацію всієї гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-

залозної осі. Слід зазначити, що гіпоталамічний аргінін-вазопресин може виступати як ко-стимулятор процесу вивільнення АКТГ. Гіпофізарний АКТГ чинить ефект на мозкову речовину надниркових залоз і призводить до вивільнення глюкокортикоїдів, які мають протизапальну дію [129–131]. Хоча переважає думка, що імунотропні ефекти глюкокортикоїдів є імуносупресивними, слід наголосити, що глюкокортикоїди не однаковою мірою здатні пригнічувати продукцію різних цитокінів [132]. Гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalова вісь і залежні від неї механізми регуляції імунної відповіді є компонентом функціонального антагонізму між ЦНС й імунною системою, яка бере участь у формуванні імунної відповіді.

Наведені результати показують достатню глибину досліджень проблеми «перемикання» і взаємозалежності психічних і соматичних порушень. Встановлено зв'язок між розвитком стрес-обумовлених імунологічних розладів і формуванням депресивного психопатологічного компонента, що значною мірою може пояснити соматичний генез проявів депресії. Важливу патогенетичну роль у подібних порушеннях відіграють інтерлейкіни, що також свідчить про їхні центральні механізми дії.

### **5. Цитокіни й мозок, що розвивається**

Розглядаючи епілептогенну дію прозапальних цитокінів, слід згадати про можливість підвищення їхнього рівня в ранньому онтогенезі, з чим можна було б пов'язати патогенез підвищеної судомної чутливості мозку в цих умовах. Зважаючи на це, важливими є відомості про збільшен-

ня більш як у 100 разів рівня ендогенних прозапальних цитокінів протягом пологів і в післяпологовому періоді [133; 134], а також про подібне збільшення рівня цих речовин під впливом інфекційного процесу в організмі матері [135–137].

Однак існуючі дані літератури свідчать, що прозапальні цитокіни в подібних умовах викликають порушення розвитку нейромедіаторних систем мозку і призводять до формування тяжких розладів його діяльності. Так, виявлено зв'язок між розвитком стресу в матері в період вагітності, вірусного інфікування, ускладнень вагітності, які забезпечували індукцію й підвищену продукцію прозапальних цитокінів [134; 138], і високим ризиком формування шизофренії й подібних порушень [139–141].

В експериментальних дослідженнях на тваринах доведено, що дія різними РНК- і ДНК-вмісними вірусами на гризунів призводить до порушень різних когнітивних функцій [142–144]. Інокуляція бактеріальних ендотоксинів вагітній самці діє подібним чином на когнітивні функції потомства у дорослому віці [137; 145]. Оскільки пренатальні імунологічні реакції у відповідь на розвиток інфекції пов'язані з продукцією великої кількості прозапальних цитокінів, це, найімовірніше, є причиною формування нейроповедінкового дефіциту й патологічного розвитку мозку [136; 146–148].

Епідеміологічні дослідження засвідчили наявність взаємозв'язку між розвитком шизофренії, аутизму й експресією ІЛ-1 геномного комплексу, а також гена, що кодує продукцію ФНП [149; 150]. ІЛ-1 відо-

мий як потенційний трофічний фактор для дофамінергічних нейронів [151; 152], їх аномальний розвиток може бути одним із ключових патофізіологічних механізмів поведінкового синдрому, спричиненого пренатальним застосуванням ІЛ-1. Високі дози ІЛ-1 можуть справляти ефект на розвиток імунної й ендокринної систем шляхом впливу на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну вісь, оскільки ІЛ-1 є фактором, що спричинює позитивну дію на синтез і вивільнення кортикотропіну [153]. Причому короткочасне пренатальне підвищення концентрації ІЛ-1 може супроводжуватися наступним формуванням когнітивних порушень, характерних для шизофренії [154; 155]. Подібна можливість відповідає відомим фактам, що порушення ендокринної регуляції критично діє на зворотний контроль сенсомоторної інформації, а також на формування тривоги [156; 157].

Охарактеризована роль цитокінів за умови їх високого рівня в неонатальному періоді у формуванні лейкомаляції й розвитку дитячого церебрального паралічу (ДЦП) [158–162]. На більш пізніх стадіях онтогенезу подібна кореляція може бути відсутньою або менш помітною [163; 164].

На думку Н. С. Huang et al. (2004), сьогодні доведено взаємозв'язок рівня цитокінів в амніотичній рідині й розвитку ДЦП. На значній кількості (2250) обстежених зразків пуповинної крові автори встановили кореляцію рівня ІЛ-8 із ризиком формування ДЦП. Слід зазначити, що даний інтерлейкін має моноцитарне походження, водночас мієлопероксидаза, що має нейтрофільне походження, не виявляла подібної кореляції. Автори

дійшли висновку, що селективне запобігання активуванню моноцитів здатне запобігти розвитку ДЦП. L. M. Gaudet, G. N. Smith (2001) також вказують на тісний зв'язок між ДЦП і хоріоамніонітами, індукованими прозапальними цитокинами, причому наголошують на можливості запобігання розвитку ДЦП за рахунок застосування нейропротекторної терапії, спрямованої на зниження рівня цитокинів.

J. F. Groen et al. (2002) досліджували можливість зниження ризику розвитку ДЦП при застосуванні ІЛ-10, який є протизапальним цитокином. Моделювання гіпоксичного ушкодження тканини мозку здійснювали в дослідгах на свинях, яким клемували загальну сонну артерію й утримували тварин у середовищі з низьким вмістом кисню. Автори встановили, що під впливом ІЛ-10 знижується як патогенний ефект пренатальної гіпоксії, так і шкідлива нейротоксична дія бактеріального ЛПС.

H. Kadhim et al. (2001) виявили високий рівень експресії ФНП- $\alpha$  і меншою мірою — ІЛ-1 $\beta$ . При цьому рівень ІЛ-6 не визначався взагалі. В умовах розвитку інфекційного процесу рівень зазначених цитокинів був трохи вищим, ніж за відсутності інфекції. Також важливим є той факт, що в тканині мозку дітей з вираженою гіпоксією (за відсутності лейкомаляції) патерн порушень із боку цитокинів був іншим. У цих умовах фіксувався значно менший рівень ФНП- $\alpha$  порівняно із зареєстрованим у дітей із лейкомаляцією. Автори роблять висновок, що ФНП- $\alpha$  може бути патогенетичним фактором, що забезпечує демієлінізацію. Водночас не виявлено істотних змін із боку таких факторів, як адгезивні молекули

(міжклітинна адгезивна молекула 1 і судинно-клітинна адгезивна молекула 1), рівень клітинних маркерів запалення CD68, загальний лейкоцитарний антиген, людський лейкоцитарний антиген II у тканині мозку немовлят із перивентрикулярною лейкомаляцією.

У дослідженнях K. V. Nelson et al. (1998) також виявлено високий рівень ІЛ-1, -8, -9 і ФНП- $\alpha$  у зразках висушеної крові пацієнтів, які страждають на ДЦП. При цьому кров брали в перинатальному періоді. Автори відзначили збільшення рівня ІЛ-6, -11 і -13 поряд зі зростанням вмісту колоніестимулювального фактора. У пацієнтів також виявлявся високий титр (1:100) антифосфоліпідних антитіл поряд із високим вмістом антитіл до антитромбіну III, продукту трансляції фактора Лейдена (V фактор) і протеїнів C і S. Автори дійшли висновку, що запальний процес, який залучає зазначені цитокини, і порушення коагуляції крові — важливі ланки патогенезу ДЦП.

Високий рівень ІЛ-6 також зареєстрували A. Martin-Ancel et al. (1997), які вивчали його вміст у цереброспінальній рідині (ЦСР) в умовах перинатальної асфіксії, гіпоксичного ушкодження мозку й виразних неврологічних порушень. Автори виявили вірогідно підвищений рівень ІЛ-6 у ЦСР дітей, в яких при ядерно-магнітно-резонансному дослідженні були ознаки ушкодження тканини мозку. При цьому існує також кореляція високого рівня цитокину й виразності рухових порушень у пацієнтів.

У дослідженнях B. H. Yoon et al. (1997) показано, що перивентрикулярна лейкомаляція, що є типовою формою неонатального ураження білої речовини мозку з високим ризиком

формування ДЦП, характеризується високим рівнем ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6. Такі зміни фіксувалися у 88 % спостережень із лейкомаляцією та у 18 % дітей без неї, причому імуногістохімічний контроль виявив збільшений вміст даних цитокинів переважно в астроцитах і мікрогліальних клітинах. При лейкомаляції підвищений вміст ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 було відзначено відповідно в 82,3 % (14/17), 29 % (5/17) і 71 % (12/17) спостережень. Причому вірогідні розбіжності з аналогічними показниками в групі дітей без лейкомаляції відзначалися тільки для ФНП- $\alpha$  й ІЛ-6.

Отже, наведені результати вказують на можливу патогенетичну роль цитокинів у виникненні й розвитку ДЦП.

Враховуючи важливе значення апоптозу в розвитку мозку, одним із можливих механізмів подібної дії прозапальних цитокинів може бути індукція загибелі нейронів. Так, ушкодження мозку супроводжується наростанням продукції ФНП- $\alpha$ , що ініціює нейрональний апоптоз і неврологічні порушення. ФНП- $\alpha$  залежний апоптоз регулюється рівнем p55 — ізоформного білка, пов'язаного з ФНП- $\alpha$  рецептором. Також під впливом дії деяких цитокинів відзначається стимуляція активності стрес-активованих кіназ — p38 мітоген-активованої протеїнкінази (p38MAPK) і Jun-N-термінальної кінази (JNK) [165].

Зв'язування ФНП- $\alpha$  з p55 активує кілька внутрішньоклітинних компонентів, таких, наприклад, як ФНП-рецептор асоційованого домену загибелі клітин (TRADD), а також домену загибелі p55-рецептора й асоційованих протеїнів (наприклад каспази 8, ФНП-ре-

цептор асоційованого фактора TRAF), активація якого призводить зрештою до загибелі [166; 167].

У роботі Venters et al. (1999) розглянута концепція ФНП- $\alpha$ -індукованої нейродегенерації. Автори вказують на можливість існування іншого (нового) рівня регуляторних відносин між про- і протизапальними цитокинами в мозку. Ця регуляція базується на внутрішньоклітинній взаємодії між гетерологічними рецепторами окремо взятої клітини, й ця взаємодія може як активувати, так і пригнічувати рецепторну активність. Наприклад, якщо рецептор, відповідальний за загибель клітини (наприклад, рецептор ФНП- $\alpha$ ), взаємодіє з рецептором виживання клітини (наприклад, рецептором IGF1), він може гальмувати IGF-1-залежну нейропротекцію; подібну взаємодію автори позначають як «замовчування сигналів до виживання» (“silencing of survival signals”, SOSS) [168].

Хоча механізми й медіатори дії ІЛ-1 у процесах нейродегенерації не встановлені, механізми типу SOSS, очевидно, є досить істотними як для ІЛ-1, так і для інших прозапальних цитокинів. Слід зазначити, що ІЛ-1, як і ФНП- $\alpha$ , індукується при різних ушкодженнях мозку й підсилює ефект ішемії тканини мозку, не будучи при цьому токсичним для нормальної тканини або нормальних нейронів. Можна також припустити, що, крім наведених механізмів, багато інших факторів (фосфоліпаза А2, циклооксигеназа, оксид азоту, супероксиди тощо), які можуть бути індуковані або активовані під впливом ІЛ-1 та інших прозапальних цитокинів, також можуть здійснювати внесок у формування ушкодження нейронів [169].

Оскільки прозапальні цитокини не є нейротоксичними, цілком можливо, що вони впливають не тільки на виживання нейронів, діючи на рецептор-рецепторні механізми, але й на клітинно-клітинні взаємодії. На основі експериментів *in vitro*, які засвідчили, що ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  посилюють загибель нейронів у змішаній культурі нейронів і гліальних клітин, досить імовірно, що цитокини вивільняються в подібних умовах саме гліальними клітинами, які продукують оксид азоту [170; 171]. При цьому при первинному ушкодженні мозку джерелом ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  є клітини мікроглії, хоча астроцити, олігодендроцити й інші клітини щодо цього також активні.

Отже, отримані результати дозволяють припустити, що на ранніх стадіях онтогенезу висока судомна резистентність мозку немовлят тварин не дозволяє «проявлятися» епілептогенній дії ендогенних просудомних сполук — прозапальних цитокинів. Тому на перший план виступають інші за своїм механізмом ефекти, пов'язані, наприклад, з індукцією апоптозу й порушенням розвитку мозку, що супроводжується когнітивними порушеннями й лейкомаляцією. Наведені результати також характеризують комплексні механізми центральної дії прозапальних цитокинів, що вказує на необхідність дослідження їх патогенетичної ролі у формуванні різних нейропатологічних синдромів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы // Успехи физиол. наук. — 2004. — Т. 35, № 4. — С. 49-64.
2. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to

profiles of lymphokine activities and secreted proteins / T. R. Mosmann, H. Cherwinski, M. W. Bond et al. // J. Immunol. — 1986. — Vol. 136. — P. 2348-2357.

3. Immunoregulation mediated by the sympathetic nervous system, II / A. del Rey, H. O. Besedovsky, E. Sorkin et al. // Cell. Immunol. — 1981. — Vol. 63. — P. 329-334.

4. The sympathetic nerve an integrative interface between two “super-systems”: The brain and the immune system / I. J. Elenkov, R. L. Wilder, G. P. Chrousos, E. S. Vizi // Pharmacol. Rev. — 2000. — Vol. 52. — P. 1-44.

5. Madden K. S., Sanders V. M., Felten D. L. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1995. — Vol. 35. — P. 417-448.

6. Vizi E. S. Receptor-mediated local fine-tuning by noradrenergic innervation of neuroendocrine and immune systems // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1998. — Vol. 851. — P. 388-396.

7. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury / C. Woiciechowsky et al. // Nat. Med. — 1998. — Vol. 4. — P. 808-813.

8. Cytokines in sleep regulation / J. M. Krueger et al. // Adv. Neuroimmunol. — 1995. — Vol. 5. — P. 171-188.

9. Plata-Salaman C. R. Cytokines and anorexia: A brief overview // Semin. Oncol. — 1998. — Vol. 25. — P. 64-72.

10. Cannon J. G., Dinarello C. A. Increased plasma interleukin-1 activity in women after ovulation // Science. — 1985. — Vol. 227. — P. 1247-1249.

11. The cytokine response to strenuous exercise / B. K. Pedersen, K. Ostrowski, T. Rohde, H. Bruunsgaard // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1998. — Vol. 76. — P. 505-511.

12. Mode of action of OB protein (leptin) on feeding / M. C. Flynn, T. R. Scott, T. C. Pritchard, C. R. Plata-Salaman // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 275. — P. R174-R179.

13. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal



- axis. *J. Steroid Biochem / H. O. Besedovsky et al. // Mol. Biol.* — 1991. — Vol. 40. — P. 613-618.
14. *Breder C. D., Dinarello C. A., Saper C. B.* Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus // *Science.* — 1988. — Vol. 240. — P. 321-324.
15. *Plata-Salaman C. R., Oomura Y., Kai Y.* Tumor necrosis factor and interleukin-1 beta: Suppression of food intake by direct action in the central nervous system // *Brain Res.* — 1988. — Vol. 448. — P. 106-114.
16. *Sternberg E. M.* Neural-immune interactions in health and disease // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100. — P. 2641-2647.
17. *Muller N., Ackenheil M.* Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 22. — P. 1-33.
18. *Vereker E., O'Donnell E., Lynch M. A.* The inhibitory effect of interleukin-1 on long-term potentiation is coupled with increased activity of stress-activated protein kinases // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 6811-6819.
19. *Nawa H., Takahasi M., Patterson P. H.* Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia-support for the development model // *Mol. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 5. — P. 594-603.
20. *Neurobehavioral* alterations in mice with a targeted deletion of the tumor necrosis factor-alpha gene: implications for emotional behavior / *K. Yamada et al. // J. Neuroimmunol.* — 2000. — Vol. 111. — P. 131-138.
21. *Interleukin-6* and alpha-2-macroglobulin indicate an acute-phase state in Alzheimer's disease cortices / *J. Bauer et al. // FEBS Lett.* — 2000. — Vol. 285. — P. 111-114.
22. *Merrill J. E.* Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in multiple sclerosis and central nervous system acquired immunodeficiency syndrome // *J. Immunother.* — 1992. — Vol. 12. — P. 167-170.
23. *Activation* of cerebral cytokine gene expression and its correlation with onset of reactive astrocyte and acute-phase response gene expression in scrapie / *I. L. Campbell et al. // J. Virol.* — 1994. — Vol. 68. — P. 2383-2387.
24. *Local* production of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1, and interleukin-6 in meningococcal meningitis. Relation to the inflammatory response / *A. Waage et al. // J. Exp. Med.* — 1989. — Vol. 170. — P. 1859-1867.
25. *Yu A. C., Lau L. T.* Expression of interleukin-1 alpha, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 genes in astrocytes under ischemic injury // *Neurochem. Int.* — 2000. — Vol. 36. — P. 369-377.
26. *Klein B. D., White H. S., Calhahan K. S.* Cytokine and intracellular signaling regulation of tissue factor expression in astrocytes // *Neurochem. Int.* — 2000. — Vol. 36. — P. 441-449.
27. *Transgenic* models to study the actions of cytokines in the central nervous system / *I. L. Campbell et al. // Neuroimmunomodulation.* — 1998. — Vol. 5. — P. 126-135.
28. *Sacoccio C., Dornand J., Barbanel G.* Differential regulation of brain and plasma TNFalpha produced after endotoxin shock // *Neuroreport.* — 1998. — Vol. 9. — P. 309-313.
29. *Абрамов В. В.* Интеграция иммунной и нервной систем. — Новосибирск: Наука, 1991. — С. 237.
30. *Plata-Salaman C. R.* Cytokine action in the nervous system of pathophysiological versus pharmacological concentrations // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1996. — Vol. 402. — P. 191-197.
31. *Plata-Salaman C. R., Ilyin S. E.* IL-1 $\beta$ -induced modulation of the hypothalamic IL-1 $\beta$  system. TNF- $\alpha$  and TGF- $\alpha$ 1 mRNAs in obese (fa/fa) and lean (Fa/Fa) Zucker rats: implications to IL-1 $\beta$  feedback systems and cytokine-cytokine interactions // *J. Neurosci. Res.* — 1997. — Vol. 49. — P. 541-550.
32. *Kindling* modulates the IL-1 $\beta$  system, TNF- $\alpha$ , TGF- $\alpha$ 1, and neuro-peptide mRNA in specific brain regions / *C. R. Plata-Salaman, S. E. Ilyin, N. P. Turrin et al. // Molecular Brain Res.* — 2000. — Vol. 75. — P. 248-258.
33. *Watkins L. R., Maier S. F., Goehler L. E.* Cytokine-to-brain communication: A review & analysis of alternative mechanisms // *Life Sci.* — 1995. — Vol. 57. — P. 1011-1026.
34. *Banks W. A., Kastin A. J.* Relative contributions of peripheral and central sources to levels of IL-1 alpha in the cerebral cortex of mice: Assessment with species-specific immunoassays // *J. Neuroimmunol.* — Vol. 79. — P. 22-28.
35. *Human* interleukin (IL) 1 alpha, murine IL-1 alpha and murine IL-1 beta are transported from blood to brain in the mouse by a shared saturable mechanism / *W. A. Banks, L. Ortiz, S. R. Plotkin, A. J. Kastin // J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1991. — Vol. 259. — P. 988-996.
36. *Friedman W. J.* Cytokines regulate expression of the type 1 interleukin-1 receptor in rat hippocampal neurons and glia // *Exp. Neurol.* — 2001. — Vol. 168, N 1. — P. 23-31.
37. *Chung I. Y., Benveniste E. N.* Tumor necrosis factor-alpha production by astrocytes. Induction by lipopolysaccharide, IFN-gamma, and IL-1 beta // *J. Immunol.* — 1990. — Vol. 144. — P. 2999-3007.
38. *On the cellular* source and function of interleukin-6 produced in the central nervous system in viral diseases / *K. Frei et al. // Eur. J. Immunol.* — 1989. — Vol. 19. — P. 689-694.
39. *Interleukin-1* of the central nervous system is produced by ameboid microglia / *D. Giulian, T. J. Baker, L. C. Shih, L. B. Lachman // J. Exp. Med.* — 1986. — Vol. 164. — P. 594-604.
40. *Ilyin S. E., Gayle D., Flynn M. C.* Interleukin-1 beta system (ligand, receptor type I, receptor accessory protein and receptor antagonist), TNF-alpha, TGF-beta1 and neuropeptide Y mRNAs in specific brain regions during bacterial LPS-induced anorexia // *Brain Res. Bull.* — 1998. — Vol. 45. — P. 507-515.
41. *Lieberman A. P., Pitha P. M., Shin H. S.* Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocytes stimulated with lipopolysaccharide or a neurotropic virus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86. — P. 6348-6352.

42. *Macrophage-* and astrocyte-derived transforming growth factor beta as a mediator of central nervous system dysfunction in acquired immune deficiency syndrome / S. M. Wahl et al. // *J. Exp. Med.* — 1991. — Vol. 173. — P. 981-991.
43. *Production* of hemolymphopoietic cytokines (IL-6, IL-8, colony-stimulating factors) by normal human astrocytes in response to IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha / F. Aloisi et al. // *J. Immunol.* — 1992. — Vol. 149. — P. 2358-2366.
44. *Astrocytes* are the primary source of tissue factor in the murine central nervous system. A role for astrocytes in cerebral hemostasis / M. Edleston et al. // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 92. — P. 349-358.
45. *Brain* tumor development in rats is associated with changes in central nervous system cytokine and neuropeptide systems / S. E. Ilyin et al. // *Brain Res. Bull.* — 1999. — Vol. 48. — P. 363-373.
46. *Regional* cytokine, cytokine receptor and neuropeptide mRNA changes associated with behavioral and neuroanatomical abnormalities in persistent, noninflammatory virus infection of neonatal rats / C. R. Plata-Salaman et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1999. — Vol. 890. — P. 469.
47. *Konsman J. P., Kelley K., Dantzer R.* Temporal and spatial relationships between lipopolysaccharide-induced expression of Fos, interleukin-beta and inducible nitric oxide synthase in rat brain // *Neuroscience.* — 1999. — Vol. 89. — P. 535-548.
48. *Endotoxin-induced* appearance of immunoreactive interleukin-1 beta in ramified microglia in rat brain: A light and electron microscopic study / A. M. van Dam et al. // *Neuroscience.* — 1995. — Vol. 65. — P. 815-826.
49. *Glial* cell-specific mechanisms of TGF-beta 1 induction by IL-1 in cerebral cortex / A. da Cunha et al. // *J. Neuroimmunol.* — 1993. — Vol. 42. — P. 71-85.
50. *Expression* of interleukin-1 receptor antagonist protein in post-mortem human brain tissues of Alzheimer's disease and control cases / O. Yasuhara et al. // *Acta Neuropathol.* — 1997. — Vol. 93. — P. 414-420.
51. *Diurnal* variations of tumor necrosis factor alpha mRNA and alpha-tubulin mRNA in rat brain / S. Bredow et al. // *Neuroimmunomodulation.* — 1997. — Vol. 4. — P. 84-90.
52. *Diurnal* variations of interleukin-1 beta mRNA and beta-actin mRNA in rat brain / P. Taishi et al. // *J. Neuroimmunol.* — 1997. — Vol. 75. — P. 69-74.
53. *Synergism* between IL-1 beta and TNF-alpha on the activity of the pituitary-adrenal axis and on food intake of rats / M. J. van der Meer, C. G. Sweep, G. J. Pesman et al. // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 268, 4 Pt 1. — P. 551-557.
54. *Regional* induction of tumor necrosis factor alpha expression in the mouse brain after systemic lipopolysaccharide administration / C. D. Breder et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91. — P. 11393-11397.
55. *Neurologic* disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin-6 / I. L. Campbell, C. R. Abraham, E. Masliah et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1993. — Vol. 90, N 21. — P. 10061-10065.
56. *The role* of TNF- $\alpha$  in amygdala kindled rats / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov et al. // *Neurosci. Res.* — 2002. — Vol. 42. — P. 147-153.
57. *Inflammatory* cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus / M. G. de Simoni, C. Perego, T. Ravizza et al. // *Eur. J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 12, N 7. — P. 2623-2633.
58. *Astrocyte-specific* but not neuron-specific transmembrane TNF triggers inflammation and degeneration in the central nervous system of transgenic mice / K. Akassoglou, L. Probert, G. Kontogeorgos, G. Kollias // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 158, N 1. — P. 438-445.
59. *Раевский К. С., Башкатова В. Г., Ванин А. Ф.* Роль оксида азота в глутаматергической патологии мозга // *Вестн. РАМН.* — 2000. — № 4. — С. 11-16.
60. *Wala E. P., Sloan J. W., Jing X.* Substantia nigra: the involvement of central and peripheral benzodiazepine receptors in physical dependence on diazepam as evidenced by behavioral and EEG effects // *Pharm. Biochem. Behav.* — 1999. — Vol. 64, N 3. — P. 611-623.
61. *Yu O., Chiu T. H.* Modulation of GABA-gated chloride ion flux in rat brain by acute and chronic benzodiazepine administration // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1988. — Vol. 246, N 1. — P. 107-113.
62. *Woods J. H., Katz J. L., Winger G.* Benzodiazepines: Use, abuse and consequences // *Pharmacol. Rev.* — 1992. — Vol. 44. — P. 169-189.
63. *Phase II* trial of recombinant interleukin-1 beta in patients with metastatic renal cell carcinoma / B. G. Redman, Y. Abubakr, T. Chou et al. // *J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol.* — 1994. — Vol. 16. — P. 211-215.
64. *Interleukin 1- $\beta$*  immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures / A. Vezzani, M. Conti, T. Ravizza et al. // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19. — P. 5054-5065.
65. *Powerful* anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice / A. Vezzani, D. Moneta, M. Conti et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 11534-11539.
66. *The role* of interleukins in the seizures development / E. L. J. M. van Luijelaar, A. M. L. Coenen, A. Shandra et al. // *Proceedings of XIVth Conference on Polish League Against Epilepsy (Warsaw), 2000.* — P. 112-113.
67. *Влияние* рекомбинантного IL-1 $\beta$  на цитохром P450 зависимые монооксигеназы печени и почек. Взаимосвязь со специфическим и нейроэндокринным эффектами / А. Т. Ахматов, С. В. Сибиряк, А. С. Симбирцев, Д. С. Сибиряк // *Цитокины и воспаление.* — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 32-38.
68. *Besedovsky H. O., del Rey A.* Immune-neuro-endocrine interactions: Facts and hypotheses // *Endocr. Rev.* — 1996. — Vol. 17. — P. 64-102.

69. Shimizu N., Hori T., Nakane H. An interleukin-1 beta-induced noradrenaline release in the spleen is mediated by brain corticotropin-releasing factor: An in vivo microdialysis study in conscious rats // *Brain Behav. Immun.* — 1994. — Vol. 8. — P. 14-23.
70. Buell G., Collo G., Rassendren F. P2X receptors: An emerging channel family // *Eur. J. Neurosci.* — 1996. — Vol. 8. — P. 2221-2228.
71. Purinergic modulation of interleukin-1 beta release from microglial cells stimulated with bacterial endotoxin / D. Ferrari et al. // *J. Exp. Med.* — 1997. — Vol. 185. — P. 579-582.
72. Hasko G., Szabo C. Regulation of cytokine and chemokine production by transmitters and co-transmitters of the autonomic nervous system // *Biochem. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 56. — P. 1079-1087.
73. ATP released by LPS increases nitric oxide production in raw 264.7 macrophage cell line via P2Z/P2X7 receptors / B. Sperlagh et al. // *Neurochem. Int.* — 1998. — Vol. 33. — P. 209-215.
74. Characterization of the beta-adrenergic receptor of the rat peritoneal macrophage / C. K. Abrass et al. // *J. Immunol.* — 1985. — Vol. 135. — P. 1338-1341.
75. Stimulation of alpha-adrenergic receptor augments the production of macrophage-derived tumor necrosis factor / R. N. Spengler et al. // *J. Immunol.* — 1990. — Vol. 145. — P. 1430-1434.
76. Modulation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production by selective alpha- and beta-adrenergic drugs in mice / I. J. Elenkov et al. // *J. Neuroimmunol.* — 1995. — Vol. 61. — P. 123-131.
77. Hasko G., Elenkov I. J., Vizi E. S. Presynaptic receptors involved in the modulation of release of noradrenaline from the sympathetic nerve terminals of the rat thymus // *Immunol. Lett.* — 1995. — Vol. 47. — P. 133-137.
78. Contribution of differently localized alpha-2 and beta-adrenoceptors in the modulation of TNF-alpha and IL-10 production in endotoxaemic mice / J. Szelenyi et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 917. — P. 145-154.
79. Vizi E. S. Receptor-mediated local fine-tuning by noradrenergic innervation of neuroendocrine and immune systems // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 851. — P. 388-396.
80. Vizi E. S., Kiss J., Elenkov I. J. Presynaptic modulation of cholinergic and noradrenergic neurotransmission: Interactions between them // *News Physiol. Sci.* — 1991. — Vol. 6. — P. 119-123.
81. Hu X. X., Goldmuntz E. A., Brosnan C. F. The effect of norepinephrine on endotoxin-mediated macrophage activation // *J. Neuroimmunol.* — 1991. — Vol. 31. — P. 35-42.
82. Regulation of tumor necrosis factor production by adrenaline and beta-adrenergic agonists / A. Severn et al. // *J. Immunol.* — 1992. — Vol. 148. — P. 3441-3445.
83. Isoproterenol regulates tumor necrosis factor, interleukin-10, interleukin-6 and nitric oxide production and protects against the development of vascular hyporeactivity in endotoxaemia / C. Szabo et al. // *Immunology.* — 1997. — Vol. 90. — P. 95-100.
84. Noradrenaline inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor and interleukin 6 production in human whole blood / T. van der Poll et al. // *Infect. Immun.* — 1994. — Vol. 62. — P. 2046-2050.
85. Regulation of tumour necrosis factor production by mouse peritoneal macrophages: The role of cellular cyclic AMP / Y. Katakami et al. // *Immunology.* — 1988. — Vol. 64. — P. 719-724.
86. Release of tumor necrosis factor-alpha from macrophages. Enhancement and suppression are dose-dependently regulated by prostaglandin E2 and cyclic nucleotides / H. Renz, J. H. Gong, A. Schmidt et al. // *J. Immunol.* — 1988. — Vol. 141. — P. 2388-2393.
87. Agents that increase cellular cAMP inhibit production of interleukin-2, but not its activity / A. Novogrodsky et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1983. — Vol. 114. — P. 93-98.
88. Ivashkiv L. B., Ayres A., Glimcher L. H. Inhibition of IFN-gamma induction of class II MHC genes by cAMP and prostaglandins // *Immunopharmacology.* — 1994. — Vol. 27. — P. 67-77.
89. Prostaglandin-E2 is a potent inhibitor of human interleukin 12 production / T. C. van der Pouw Kraan et al. // *J. Exp. Med.* — 1995. — Vol. 181. — P. 775-779.
90. cAMP up-regulates IL-4 and IL-5 production from activated CD41 T cells while decreasing IL-2 release and NF-AT induction / M. Lacour et al. // *Int. Immunol.* — 1994. — Vol. 6. — P. 1333-1343.
91. Activation of the interleukin-5 promoter by cAMP in murine EL-4 cells requires the GATA-3 and C/EBP elements / M. D. Siegel et al. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — P. 24548-24555.
92. Zhang Y., Lin J. X., Vilcek J. Synthesis of interleukin 6 (interferon-beta 2/B cell stimulatory factor 2) in human fibroblasts is triggered by an increase in intracellular cyclic AMP // *J. Biol. Chem.* — 1988. — Vol. 263. — P. 6177-6182.
93. Upregulation of monocytic IL-10 by tumor necrosis factor-alpha and cAMP elevating drugs / C. Platzer et al. // *Int. Immunol.* — 1995. — Vol. 7. — P. 517-523.
94. Calvet M.-C., Gresser I. Interferon enhances the excitability of cultured neurones // *Nature.* — 1979. — Vol. 278. — P. 558-560.
95. Effects of interferons and hydrogen peroxide on CA3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures / M. Muller, A. Fontana, G. Zbinden, B. H. Gahwiler // *Brain Res.* — 1993. — Vol. 619. — P. 157-162.
96. Seizures associated with low-dose-interferon / H. L. A. Janssen, L. Berk, M. Vermeulen, S. W. Schalm // *Lancet.* — 1990. — Vol. 336. — P. 15-80.
97. Miller V. S., Zwiener R. J., Fielman B. A. Interferon-associated refractory status epilepticus // *Pediatrics.* — 1994. — Vol. 93. — P. 511-512.
98. Shakil A. O., DiBisceglie A. M., Hoofmagle J. H. Seizures during alpha interferon therapy // *J. Hepatol.* — 1996. — Vol. 24. — P. 48-51.

99. *Woynarowski M., Socha J.* Seizures in children during interferon alpha therapy // *J. Hepatol.* — 1997. — Vol. 26. — P. 956-957.
100. *Unilateral* seizures in a patient with hairy-cell leukemia treated with interferon / R. A. Dierckx, A. Michotte, E. Schmedding et al. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 1985. — Vol. 87. — P. 209-212.
101. *Photosensitive* seizures associated with interferon alfa-2a / P. J. Brouwers, R. J. Bosker, M. R. Schaafsma et al. // *Ann. Pharmacother.* — 1999. — Vol. 33. — P. 113-114.
102. *Seizures* associated with low-dose-interferon / H. L. A. Janssen, L. Berk, M. Vermeulen, S. W. Schalm // *Lancet.* — 1990. — Vol. 336. — P. 1580.
103. *Morris D. J.* Adverse effects and drug interactions of clinical importance with antiviral drugs // *Drug Saf.* — 1994. — Vol. 10. — P. 281-291.
104. *A survey* of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon / G. Fattovich, G. Giustina, S. Favaro et al. // *J. Hepatol.* — 1996. — Vol. 24. — P. 38-47.
105. *Side* effects of alpha-interferon therapy and impact on health-related quality of life in children with chronic viral hepatitis / R. Iorio, P. Pensati, S. Botta et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1997. — Vol. 16. — P. 984-990.
106. *Interferon-alpha* treatment of Behcet's disease / J. D. O'Duffy, K. Calamia, S. Cohen et al. // *J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 25. — P. 1938-1944.
107. *Perry C. M., Wagstaff A. J.* Interferon-alpha-n1 — a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of chronic viral hepatitis // *Biodrugs.* — 1998. — Vol. 9. — P. 125-154.
108. *Peddinani M. V., Savery F.* Human-leukocyte gamma-interferon in the treatment of epilepsy due to cytomegalovirus infection // *Clin. Ther.* — 1985. — Vol. 7. — P. 696-698.
109. *A case* of chronic epileptic encephalopathy of neonatal onset — a probable concern of human cytomegalovirus / J. Kohyama, N. Suzuki, M. Kajiwara et al. // *Brain Dev.* — 1993. — Vol. 15. — P. 448-452.
110. *Intraventricular* interferon-alpha stops seizures in Rasmussen's encephalitis: a case report / O. Dabagh, G. Gascon, J. Crowell, F. Bamoggadam // *Epilepsia.* — 1997. — Vol. 38. — P. 1045-1049.
111. *Каркищенко Н. Н., Каркищенко В. Н., Пчелинцев С. Ю.* Психотропное, антистрессорное и антиноцицептивное действие интерферона // *Вестн. РАМН.* — 1999. — Т. 10. — С. 18-19.
112. *Interferon-gamma* plus lipopolysaccharide induction of delayed neuronal apoptosis in rat hippocampus / Y. Matsuoka, Y. Kitamura et al. // *Neurochem. Int.* — 1999. — Vol. 34. — P. 91-99.
113. *Sickness* behavior as a new target for drug development / S. Kent, R. M. Bluthé, K. W. Kelley, R. Dantzer // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1992. — Vol. 13. — P. 24-28.
114. *Dantzer R.* Cytokine-induced sickness behavior: Where do we stand // *Brain Behav. Immun.* — 2001. — Vol. 15. — P. 7-24.
115. *Neural* and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: Parallel or convergent? / R. Dantzer, J. P. Konsman, R. M. Bluthé, K. W. Kelley // *Auton. Neurosci.* — 2000. — Vol. 85. — P. 60-65.
116. *Konsman J. P., Parnet P., Dantzer R.* Cytokine-induced sickness behaviour: Mechanisms and implications // *Trends Neurosci.* — 2002. — Vol. 25. — P. 154-159.
117. *Larson S. J., Dunn A. J.* Behavioral effects of cytokines // *Brain Behav. Immun.* — 2002. — Vol. 15. — P. 371-387.
118. *Vagotomy* attenuates behavioural effects of interleukin-1 injected peripherally but not centrally / R. M. Bluthé, B. Michaud, K. W. Kelley, R. Dantzer // *Neuroreport.* — 1996. — Vol. 7. — P. 1485-1488.
119. *Vagotomy* attenuates tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced sleep and EEG delta-activity in rats / T. Kubota et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. R1213-1220.
120. *Watkins L. R., Maier S. F., Goehler L. E.* Cytokine-to-brain communication: A review and analysis of alternative mechanisms // *Life Sci.* — 1995. — Vol. 57. — P. 1011-1026.
121. *Interleukin-6* and alpha-2-macroglobulin indicate an acute-phase state in Alzheimer's disease cortices / J. Bauer et al. // *FEBS Lett.* — 1991. — Vol. 285. — P. 111-114.
122. *Possible* association of interleukin-2 treatment with depression and suicide / D. Baron, T. Hardie et al. // *J. Am. Osteopath. Assoc.* — 1993. — Vol. 93, N 7. — P. 799-800.
123. *Interleukin-1* beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? / M. Maes, E. Bosmans et al. // *Am. J. Psychiatry.* — 1993. — Vol. 150, N 8. — P. 1189-1193.
124. *Dunn A. J., Swiergiel A. H.* The role of cytokines in infection-related behavior // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 840. — P. 577-585.
125. *Upregulation* of RGS7 may contribute to tumor necrosis factor-induced changes in central nervous function / T. Benzing, R. Brandes et al. // *Nat. Med.* — 1999. — Vol. 5. — P. 913-918.
126. *Action* site of circulating interleukin-1 on the rabbit brain / M. Hashimoto, Y. Ishikawa et al. // *Brain Res.* — 1991. — Vol. 540. — P. 217-223.
127. *Localization* of interleukin-1 beta converting enzyme mRNA in rat brain vasculature: Evidence that the genes encoding the interleukin-1 system are constitutively expressed in brain blood vessels. Pathophysiological implications / M. L. Wong, P. B. Bongiorno et al. // *Neuroimmunomodulation.* — 1995. — Vol. 2. — P. 141-148.
128. *Swiergiel A. H., Dunn A. J., Stone E. A.* The role of cerebral noradrenergic systems in the Fos response to interleukin-1 // *Brain Res. Bull.* — 1996. — Vol. 41. — P. 61-64.
129. *Dunn A. J.* The role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in the neurochemical and neuroendocrine responses to endotoxin // *Brain Res. Bull.* — 1992. — Vol. 29. — P. 807-812.
130. *Hippocampal* norepinephrine-like voltammetric responses

- following infusion of corticotropin-releasing factor into the locus coeruleus / V. S. Palamarchouk, J. Zhang, G. Zhou et al. // *Brain Res. Bull.* — 2000. — Vol. 51. — P. 319-326.
131. *Dialogue* between the CNS and the immune system in lymphoid organs / R. H. Straub, J. Westermann, J. Scholmerich, W. Falk // *Immunol. Today.* — 1998. — Vol. 19. — P. 409-413.
132. *Exercise* and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1 beta (IL-1 beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) production in humans: High sensitivity of TNF alpha and resistance of IL-6 / R. DeRijk, D. Michelson, B. Karp et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 2182-2191.
133. *Amniotic fluid interleukin-6* in preterm labor. Association with infection / R. Romero, C. Avila, U. Santhanam, P. B. Sehgal // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 85. — P. 1392-1400.
134. *Cytokine* levels in amniotic fluid and inflammatory changes in the placenta from normal deliveries at term / J. Halgunset, H. Johnsen, A. M. Kjollesdal et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1994. — Vol. 56. — P. 153-160.
135. *Comparison* of acute phase responses induced in rabbits by lipopolysaccharide and double-stranded RNA / M. Kimura, L. A. Toth, H. Agostini et al. // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267. — P. R1596-1605.
136. *Cytokine* induction in fetal rat brains and brain injury in neonatal rats after maternal lipopolysaccharide administration / Z. Cai, Z. L. Pan, Y. Pang et al. // *Pediatr. Res.* — 2000. — Vol. 47. — P. 64-72.
137. *Prenatal* immune challenge disrupts sensorimotor gating in adult rats. Implications for the etiopathogenesis of schizophrenia / J. Borrell, J. M. Vela, A. Arevalo-Martin et al. // *Neuropsychopharmacology.* — 2002. — Vol. 26. — P. 204-215.
138. *Inflammatory* cytokines in newborn infants / A. Sarandakou, G. Giannaki, A. Malamitsi-Puchner et al. // *Mediators Inflamm.* — 1998. — Vol. 7. — P. 309-312.
139. *Torrey E. F., Rawlings R., Waldman I. N.* Schizophrenic births and viral diseases in two states // *Schizophr. Res.* — 1988. — Vol. 1. — P. 73-77.
140. *Kunugi H., Nanko S., Takei N.* Influenza and schizophrenia in Japan // *Br. J. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 161. — P. 274-275.
141. *Cannon M., Jones P. B., Murray R. M.* Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review // *Am. J. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 159. — P. 1080-1092.
142. *Neonatal* herpes simplex virus type 1 brain infection affects the development of sensorimotor gating in rats / J. A. Engel, J. Zhang, T. Bergstrom et al. // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 863. — P. 233-240.
143. *Maternal* influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring / L. Shi, S. H. Fatemi, R. W. Sidwell, P. H. Patterson // *J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 23. — P. 297-302.
144. *Borna* disease virus induces acute fatal neurological disorders in neonatal gerbils without virus- and immune-mediated cell destructions / M. Watanabe, B. J. Lee, M. Yamashita et al. // *Virology.* — 2003. — Vol. 310. — P. 245-253.
145. *Immune* activation during pregnancy in rats leads to a postpubertal emergence of disrupted latent inhibition, dopaminergic hyperfunction, and altered limbic morphology in the offspring: a novel neurodevelopmental model of schizophrenia / L. Zuckerman, M. Rehavi, R. Nachman, I. Weiner // *Neuropsychopharmacology.* — 2003. — Vol. 28. — P. 1778-1789.
146. *Nawa H., Takahasi M., Paterson P. H.* Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia-support for the development model // *Mol. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 5. — P. 594-603.
147. *Prenatal* viral infection leads to pyramidal cell atrophy and macrocephaly in adulthood: implications for genesis of autism and schizophrenia / S. H. Fatemi, J. Earle, R. Kanda et al. // *Cell Mol. Neurobiol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 25-33.
148. *Neonatal* impact of leukemia inhibitory factor on neurobehavioral development in rats / Y. Watanabe, S. Hashimoto, A. Kakita et al. // *Neurosci. Res.* — 2004. — Vol. 48. — P. 345-353.
149. *Katila H., Hanninen K., Hurme M.* Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia // *Mol. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 4. — P. 179-181.
150. *Association* between G308A tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and schizophrenia / F. Boin, R. Zanardini, R. Pioli et al. // *Mol. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 6. — P. 79-82.
151. *Ho A., Blum M.* Induction of interleukin-1 associated with compensatory dopaminergic sprouting in the denervated striatum of young mice: model of aging and neurodegenerative disease // *J. Neurosci.* — 1998. — Vol. 18. — P. 5614-5629.
152. *Differentiation* of mesencephalic progenitor cells into dopaminergic neurons by cytokines / Z. D. Ling, E. D. Potter, J. W. Lipton, P. M. Carvey // *Exp. Neurol.* — 1998. — Vol. 149. — P. 411-423.
153. *Involvement* of interleukin-1 in immobilization stress-induced increase in plasma adrenocorticotrophic hormone and in release of hypothalamic monoamines in the rat / F. Shintani, T. Nakaki, S. Kanba et al. // *J. Neurosci.* — 1995. — Vol. 15. — P. 1961-1970.
154. *Weinberger D. R.* Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1987. — Vol. 44. — P. 660-669.
155. *Murray R. M., Lewis S. W.* Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? // *Br. Med. J.* — 1987. — Vol. 295. — P. 681-682.
156. *Effects* of corticotropin-releasing factor on prepulse inhibition of the acoustic startle response in two rat strains / L. H. Conti, J. D. Murry, M. A. Ruiz et al. // *Psychopharmacology (Berl.)* — 2002. — Vol. 161. — P. 296-303.
157. *Reversal* of startle gating deficits in transgenic mice overexpressing corticotropin-releasing factor by anti-psychotic drugs / A. Dirks, L. Groenink, K. G. Westphal et al. // *Neu-*

- ropsychopharmacology. — 2003. — Vol. 28. — P. 390-488.
158. *Cerebral palsy is characterized by protein mediators in cord serum* / T. Kaukola, E. Satyaraj, D. D. Patel et al. // *Ann. Neurol.* — 2004. — Feb. — Vol. 55 (2). — P. 186-194.
159. *Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants* / J. K. Grether, J. M. Dambrosia, E. Walsh et al. // *Pediatr Res.* — 2003. — N 607. — P. 67-70.
160. *Kadhim H., Sebire G. Immune mechanisms in the pathogenesis of cerebral palsy: implication of proinflammatory cytokines and T lymphocytes* // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2002. — Vol. 3, N 6. — P. 139-142.
161. *Foster-Barber A., Ferriero D. M. Neonatal encephalopathy in the term infant: neuroimaging and inflammatory cytokines* // *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* — 2002. — N 8 (1). — P. 20-40.
162. *Possible correlation between high levels of IL-18 in the cord blood of pre-term infants and neonatal development of periventricular leukomalacia and cerebral palsy* / K. Minagawa, Y. Tsuji, H. Ueda et al. // *Cytokine.* — 2002. — Feb. 7. — N 17 (3). — P. 164-170.
163. *Hagberg H. No correlation between cerebral palsy and cytokines in postnatal blood of preterms* // *Pediatr Res.* — 2003. — Vol. 53, N 4. — P. 544-545.
164. *Cytokine immunoreactivity in cortical and subcortical neurons in periventricular leukomalacia: are cytokines implicated in neuronal dysfunction in cerebral palsy?* / H. Kadhim, B. Tabarki, C. de Prez, G. Sebire // *Acta Neuropathol (Berl).* — 2003. — Vol. 105, N 3. — P. 209-216.
165. *Степанюк М. Ю. Цитокины как нейромодуляторы в центральной нервной системе* // *Нейрохимия.* — 2005. — Т. 22, № 1. — С. 5-11.
166. *Prevention of constitutive TNF receptor 1 signaling by silencer of death domains* [published erratum appears in *Science* 1999; 283:1852] / Y. Jiang, J. D. Woronicz, W. Liu et al. // *Science.* — 1999. — Vol. 283. — P. 543-546.
167. *Activation of SAPK/JNK by TNF receptor 1 through a noncytotoxic TRAF2-dependent pathway* / G. Natoli, A. Costanzo, A. Ianni et al. // *Science.* — 1997. — Vol. 275. — P. 200-203.
168. *Venters H. D., Dantzer R., Kelley K. W. A new concept in neurodegeneration: TNFalpha is a silencer of survival signals* // *Trends Neurosci.* — 2000. — Vol. 23. — P. 175-180.
169. *Rothwell N., Allan S., Toulmond S. The role of interleukin 1 in acute neurodegeneration and stroke: Pathophysiological and therapeutic implications* // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100. — P. 2648-2652.
170. *Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha synergistically mediate neurotoxicity: Involvement of nitric oxide and of N-methyl-D-aspartate receptors* / C. C. Chao, S. Hu, L. Ehrlich, P. K. Peterson // *Brain Behav. Immun.* — 1995. — Vol. 9. — P. 335-365.
171. *Synergistic neurotoxic effects of combined treatments with cytokines in murine primary mixed neuron/glia cultures* / G. H. Jeohn, L. Y. Kong, B. Wilson et al. // *J. Neuroimmunol.* — 1998. — Vol. 85. — P. 1-10.

УДК 612.824-009.616  
Л. С. Годлевський, О. М. Нєнова  
НЕЙРОІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ КОНТРОЛЮ  
ЗБУДЛИВОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

В огляді наводяться дані щодо механізму впливів окремих цитокинів на стан збудливості утворень головного мозку, нейрохімічних особливостей його діяльності та поведінки тварин. Проаналізовано результати досліджень, які свідчать про значення підвищеного рівня цитокинів у розвитку невропатологічних синдромів, зокрема епілептичного синдрому, дитячого церебрального паралічу тощо. Зроблено висновок, що контроль стану цитокинової системи може складати патогенетичне підґрунтя для розробки підходів до контролю патологічно зміненої збудливості нейрональних утворень.

**Ключові слова:** головний мозок, цитокини, епілептична активність.

UDC 612.824-009.616  
L. S. Godlevsky, O. M. Nyenova  
NEUROIMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF THE  
CONTROL OF BRAIN EXCITABILITY

The data on different cytokines mechanisms of action upon excitability of brain structures along with the neurochemical peculiarities of its action and behavioral deteriorations are in scope of the review. Those data which are in favor of the role of heightened level of cytokines in the neuropathological syndromes precipitation, namely epileptic syndrome and child cerebral palsy were analysed by authors. The conclusion was made that state of cytokine system might compose the pathogenetical basis for working out new approaches to the control of pathologically deteriorated excitability of neuronal populations.

**Key words:** brain, cytokines, epileptic activity.

## ПРОМЕНЕВІ ТА НЕПРОМЕНЕВІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ Й ПРОГНОЗУВАННІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Одеський державний медичний університет

Захворюваність на рак молочної залози (РМЗ) збільшується в усьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку виявляється близько 1 млн нових випадків РМЗ, прогнозується зростання кількості хворих до 2010 р. близько 1,45 млн, вмирає більше 590 тис. жінок [1].

Соціальне значення цієї форми раку настільки велике, що дослідження із зазначеної проблеми посідають одне з провідних місць у сучасній онкології. За останні роки істотно розширилися подання про особливості біології РМЗ; у процесі розробки, клінічної апробації й впровадження в практику охорони здоров'я перебувають численні тест-системи генодіагностики цього захворювання [2].

Незважаючи на застосування широкого арсеналу клініко-лабораторних досліджень і видів візуалізації, проблема ранньої та своєчасної діагностики РМЗ усе ще залишається нерозв'язаною. У таких умовах актуальним є аналіз ефективності методів діагностики РМЗ.

Багаторічні дослідження етіології й епідеміології РМЗ у людини з використанням найрізноманітніших методичних підходів не виявили якихось специфічних етіологічних факторів, характерних для переважної більшості випадків захворювання. Проте виділена група факторів, які вірогідно впливають на ризик розвитку РМЗ і називаються факторами ризику захворювання. За останніми даними, до них належать спадковість, вік (у інтер-

валі 30–50 років ризик РМЗ подвоюється), гормони (підвищений рівень фракції вільного естрогену в крові; знижений рівень прогестерону і наднирковозалозних андрогенів), репродуктивні фактори (вік настання менопаузи після 50–55 років; оваріоектомія до 40 років; відсутність, пізній початок, короткий період статевого життя; відсутність вагітностей; перші пологи після 30–35 років; 5 і більше пологів в анамнезі; відсутність післяпологової лактаційної аменореї; циклічна передменструальна масталгія), дієта (висока загальна калорійність зі значним споживанням м'яса), ожиріння, алкоголь (у великих дозах), опромінювання молочної залози іонізуючим випромінюванням у дитячому або молодому віці, психотравма (з вираженою і тривалою реакцією на неї), органні зміни (підвищений ступінь щільності та певні особливості структури паренхіми молочної залози на мамограмах; мастити і травми молочної залози в анамнезі; мастопатія з проліферацією; мастопатія з атипією залозистого епітелію; внутрішньопроктова папілома; кіста) [3].

Однак не можна вважати причиною всі фактори ризику виникнення РМЗ. Безпосередню причинну чи ініціюючу (на клітинному рівні) роль у канцерогенезі РМЗ можна вбачати тільки щодо таких факторів, як іонізуюче випромінювання або прийом естрогену в підлітковому віці [3]. Водночас, на думку М. Клеменс і співавторів [4], ще незрозуміло, на якому етапі життя жінки

кумулятивний вплив естрогену вищий — до менопаузи, коли концентрація естрогену в сироватці коливається протягом місячних циклів, або після менопаузи з її стабільнішими концентраціями.

Отже, фактори ризику визначають тільки той чи інший ступінь ймовірності розвитку захворювання або схильності до нього.

### Матеріали та методи дослідження

До фізикальних методів належить самообстеження молочної залози (СМЗ) та їх пальпація медичним персоналом. С. Д. Naagensen першим запропонував методику СМЗ (1952). Ефективність фізикального методу за даними деяких авторів різна. За підсумками рандомізованого дослідження (Санкт-Петербург/ВОЗ), частіше виявляються пухлини на стадії  $T_{is}$ - $T_1$  у групі жінок, навчених СМЗ (23,3 %) [5].

Проте чимало досліджень заперечують цінність цього методу. Д. В. Thomas і співавтори [6] повідомили про короткострокові результати контрольованого дослідження СМЗ у Шанхаї. Вони здійснили серйозну «програму посилення», включаючи метод відеонавчання під час проведення рутинного щорічного медичного обстеження. П'ятирічні результати їх дослідження збігалися з результатами В. Ф. Семиглазова і співавторів [5] — СМЗ не спричинює скорочення смертності від РМЗ.

Більшість авторів вважає, що *мамографія*, а саме мамографічний скринінг, підвищує

відсоток раннього виявлення цієї форми раку і, відповідно, збільшує виживаність і скорочує смертність від РМЗ на 30–40 % [1; 7].

В. М. Соколов і співавтори і Л. Д. Лінденбратен і співавтори [1; 7] вважають пріоритетним для скринінгу використання мамографії й особливу увагу приділяють інтерпретації мамограм, при якій слід зважати на типи будови молочної залози, асиметрію щільності та васкуляризації симетричних ділянок, порушення архітекtonіки залози, наявність пухлинного утворення, кальцинати, асоційовані та не асоційовані з пухлиною, типи мікрокальцинатів при доброякісних і злоякісних захворюваннях молочних залоз, структуру і ступінь розвитку залозистої тканини з урахуванням віку і гормонального статусу.

На думку В. М. Соколова, в Україні сьогодні відсутній метод власне «скринінгу» — йдеться скоріше про «селективний скринінг» — частіше обстеження (диспансерне спостереження) жінок із факторами ризику щодо РМЗ, а також пацієнток із захворюваннями молочної залози [1].

Попри високу ефективність програм скринінгу щодо РМЗ, їх суттєвим недоліком є висока вартість (3000–4000 фунтів стерлінгів за 1 збережений рік життя жінок з обстежених груп). Метод селективного скринінгу, що використовується в Україні, частково допомагає подолати фінансові проблеми. Проте підраховано, що атрибутивний ризик вірогідно відомих факторів ризику РМЗ (раннє — до 12 років або пізнє — після 12 років менархе; пізній вік перших пологів; пізній, після 55 років, клімакс; генетична схильність) не перевищує 30–40 % (21 % у віці 30–54 роки і 29 % — у віці 55–84 роки). Тому 60–70 % жінок, хворих на РМЗ або схильних до нього, до групи підвищеного ризику не потрапляють,

отже, не проходять мамографічного обстеження [8]. Можна погодитися з думкою авторів [8], що така ситуація спричинює пізнішу діагностику РМЗ.

Проте мамографічний метод не дозволяє виявити всі типи раку. Так, деякі з пухлин не видно на мамограмах, також мамографія не виявляє рідкісну, але постійну кількість інтервальних раків, тобто виявлених між раундами скринінгу. Недавній аналіз 350 випадків захворювання в Сан-Франциско засвідчив, що третину цих пухлин було самостійно виявлено пацієнтами [9].

Здавалося б, місце мамографії та її роль в скринінгу визначені [1; 7], але, за даними К. Керліковськи і співавторів [10], за результатами скринінгової мамографії не можна судити про її ефективність у зниженні смертності від РМЗ. К. Керліковськи і співавтори виявили, що чутливість подальших скринінгових мамографій була нижчою, ніж для перших таких досліджень. Можливо, пухлини, які виявляють при першому скринінгу, легше ідентифікувати або вони ростуть повільніше, ніж пухлини, які виявляють при подальших скринінгових мамографіях, оскільки вони повинні вирости від мінімальної пухлини, не виявленої при першому скринінгу, до достатньо великої, щоб її вже можна було знайти при повторній мамографії [10]. Хоча, як вважають автори [10], чутливість подальших скринінгових мамографій нижча, ніж перших, а специфічність — вища. Цей висновок збігається з результатами інших досліджень [11] і, найімовірніше, є наслідком наявності попередніх знімків для порівняння. Висока специфічність подальших скринінгових мамографій приводить до досить високих позитивних діагностичних співвідношень (ДС) порівняно з першою скринінговою мамографією. Проте ри-

зик РМЗ набагато нижчий перед подальшим скринінговим обстеженням, тому що наявні пухлини вже виявилися при першій скринінговій мамографії, і лише деякі пухлини виявляються при подальшій мамографії. Отже, високе позитивне ДС для подальшої скринінгової мамографії та нижчий ризик РМЗ є причиною того, що ризик захворювання після подальшої скринінгової мамографії дорівнює ризику при першій скринінговій мамографії [10].

Для обґрунтування застосування мамографії для скринінгу РМЗ були проведені великі рандомізовані дослідження (загалом 500 000 жінок) в Нью-Йорку (США), Единбурзі (Шотландія), Канаді й у містах Швеції: Мальмі, Коппарберзі, Естергетланді, Стокгольмі, Гетеборзі. Особливо інформативним виявився метааналіз останніх результатів вказаних 5 шведських досліджень. Він довів, що скринінг зменшує смертність від РМЗ у жінок віком 50–69 років на 29 %. Тому дані епідеміологічного дослідження, проведеного в 1999 р., виявилися несподіваними. Не було виявлено зниження смертності від РМЗ в Швеції, де скринінг рекомендується з 1985 р. [12].

Деякі автори відзначають успішне застосування *ультразвукового дослідження (УЗД)* для діагностики РМЗ, пов'язуючи цей метод із нешкідливістю для пацієнтів, атравматичністю, можливістю проводити багатократне динамічне спостереження. Сьогодні чутливість УЗД у виявленні різних видів патології молочної залози коливається від 69 до 100 % при специфічності від 86 до 100 %, точність — від 75 до 100 % [13]. Класичними ультразвуковими критеріями РМЗ можна вважати зображення зниженої інтенсивності, гетерогенність внутрішньої структури, варіабельні нечіткі краї, наявність дистальних акус-



тичних тіней різної інтенсивності від задньої стінки [13; 14].

Патологічну пухлинну неоваскуляризацію з метою виявлення злоякісних вузлів у молочній залозі у жінок почали діагностувати з 1997 р.

На думку S. K. Lee і співавторів [15], виявлення судини по краю вузла або усередині нього дає можливість припустити наявність злоякісної пухлини з чутливістю 94 %, специфічністю 40 % і точністю 63 %. Проте, за спостереженнями Е. Ю. Трофімової [13], виявлення судин у вузлі багато в чому безпосередньо пов'язане з розміром пухлини — судини у вузлі рідше визначаються в дрібних (до 15 мм) вузлах і у внутрішньоорганних метастазах розміром до 20 мм, а при розмірі вузла більше 3 см судини визначаються в усіх випадках.

На думку Н. В. Заболотської і співавторів [16], при порівнянні даних ультразвукової ангіографії у хворих із вузловою і дифузною формою РМЗ суттєвих відмінностей у характеристиках пухлинних судин не виявлено. Автори [16] вказують на спільність процесів неоангіогенезу та патологічної трансформації нормальних судин (що опинилися в зоні росту пухлини) при злоякісній природі ураження молочних залоз.

У літературі існують суперечності щодо ролі сонографії в диференціальній діагностиці захворювань молочної залози, що супроводжуються мікрокальцинатами. Так, В. П. Харченко і співавтори вказують, що при сонографії наявні ділянки зниженої ехогенності, неоднорідної структури з нечіткими контурами, за розмірами однакові або дещо менші, ніж площа з мікрокальцинатами, без видимого вузла на рентгенограмі [17]. Водночас Л. П. Крахмальова [18] вказує на відсутність на ехограмі патогномонічних для кальцинатів симптомів. В. П. Харченко

і співавтори [17] вважають характерними для УЗД-позитивного раку дрібні кальцинати від 300 до 500 мкм із більшою щільністю на одиницю площі (по 33 глибини) проти УЗД-негативного раку (по 14 глибок у середньому). Проте В. М. Соколов і співавтори [1] відзначають, що наявність більше 5 кальцинатів на 1 см<sup>2</sup> свідчить про злоякісний процес.

Отже, ми бачимо, що різні автори наводять неоднакову кількість мікрокальцинатів, характерну для РМЗ, — в межах 5–33 на 1 см<sup>2</sup> [1; 17]. Реальність даних відмінностей оцінити неможливо, до того ж автори використовували різні методи дослідження — мамографію [1] і УЗД [17].

Нині УЗД стало обов'язковим методом діагностики РМЗ, воно введене в схему дослідження складних випадків додатково до мамографії або застосовується як самостійний метод після проведення клінічного огляду. УЗД дозволяє додатково після мамографії виявити вузли у 12 % хворих [6–8; 13].

Найбільші труднощі при проведенні УЗД виникають при диференціальній діагностиці змішаних вузлів: пухлин із кістозним компонентом і внутрішньокістозних пухлин, доброякісних і злоякісних пухлин, доброякісних і злоякісних солідних вузлів, особливо невеликих розмірів [13]. Зниження ефективності УЗД відмічене в період інволюції та при великій молочній залозі зі значною кількістю жирової тканини, коли складно виявити дрібні гіпоехогенні вузли [13].

За даними S. Ciatto і співавторів [19], після висновку УЗД потрібно було провести зайву хірургічну біопсію доброякісних вузлів додатково у 0,6 % хворих (21 особа), але це допомогло уникнути непотрібної ексцизійної біопсії у 7,6 % хворих із підозрою на РМЗ за даними мамографії або клінічного огляду. На думку J. Scho-

njans і співавторів [20], при поєднаному використанні УЗД і пункційної товстоголкової біопсії чутливість діагностики РМЗ сягає 99,2 %.

Існує три основні види біопсій: пункційна (тонкоголкова аспіраційна біопсія), трепанобіопсія й ексцизійна.

При *тонкоголкової аспіраційній біопсії (ТАБ)*, за даними В. М. Соколова і співавторів, — чутливість, специфічність і точність дослідження для злоякісних пухлин становить відповідно 72; 68 і 72 %, а для доброякісних пухлин — 84; 76 і 78 % [1].

Ці автори [1] відзначають хибнонегативні результати при ТАБ у 15 % випадків, хибнопозитивні — близько 2 %, що можна пов'язати з помилкою в діагностиці фіброаденом із вираженою проліферацією або ефектом гормональної терапії, вагітністю. Цитологічне дослідження не може диференціювати інвазивну карциному від раку *in situ*, отже, не дозволяє оцінити обсяг оперативного втручання.

*Трепанобіопсія* (стовпчикова біопсія) — метод, розроблений П. С. Палинкою (1965). Обидва методи мають свої переваги і недоліки. Стовпчикова біопсія не потребує участі висококваліфікованого цитопатолога, часто дозволяє виявити наявність інвазивного росту при злоякісних новоутвореннях і верифікувати прицільність видалення кальцинатів. Проте, порівняно з аспіраційною біопсією тонкою голкою, травматизація при цій маніпуляції набагато вища. На думку Carl D'Orsi й співавторів, у разі доброякісних уражень часто неможливо верифікувати доброякісний процес, що викликає додаткові сумніви [21].

*Ексцизійна біопсія* — кінцевий і найінформативніший етап діагностики раку молочної залози. Показання до нього: відсутність цитологічної верифікації за наявності підозри на

пухлину при клінічному, мамологічному або ультразвуковому дослідженні; неясні дані трепанобіопсії; наявність непальпованих утворень (зокрема мікрокальцинатів) [1].

Jack E. Meyer і співавтори [22] опублікували повідомлення (1997) про можливість *стереотактичної вакуумної аспіраційної біопсії* (АВВІ) та під контролем УЗД біопсії Mamotom із використанням 14-калібральної голки. Автори відзначили складність видалення тканини молочної залози з мікрокальцинатами на відміну від видалення об'ємного утворення, складність у прицілюванні та можливе зміщення від підозрілої ділянки, вторинну кровотечу після процедури. Проте ці автори [22] відзначили можливість уникнути хірургічної біопсії або повторної підшкірної біопсії, використовуючи метод АВВІ.

Метод *комп'ютерної томографії* запропонували Г. Хаунсфільд і А. Кормак (1972). Висока якість отриманого зображення, обсяжність дослідження, велика діагностична надійність і відносна простота застосування роблять цей метод універсальним [1]. Із його впровадженням з'явилася унікальна можливість одночасної оцінки структури і щільності самої пухлини, характеру її взаємовідношення з навколишніми анатомо-топографічними тканинами, стану інших органів, які найчастіше вражаються метастазами. Це дослідження дозволяє точніше встановити дійсний ступінь розповсюдження процесу, отже, правильно планувати тактику лікування онкологічного хворого [1]. Нині визначені показники, діагностичні можливості й обмеження методу КТ у діагностиці захворювань молочної залози. Так, КТ дозволяє виявити об'ємне утворення молочної залози у вигляді вузла або пухлинної інфільтрації, оцінити задні (глибокі) відділи молочної залози, ретромамарний

простір, аксиллярні та парастернальні лімфовузли, визначити пухлинну інфільтрацію в прилеглі м'язові тканини, а також виявити дрібні вузликові метастатичні тіні у вісцеральну плевру [1]. В. М. Соколов і співавтори [1] вважають виправданим застосування КТ для діагностики у пацієнок із щільною тканиною молочної залози, де мамографія є неінформативною, а також у пацієнок з «окулярними» формами раку, якщо при мамографії не візуалізується пухлина. До відносних обмежень у застосуванні КТ згадані автори відносять опромінювання інших органів грудної клітки; необхідність використання внутрішньовенного контрасту; високу вартість обстеження; мікрокальцинати, не асоційовані з об'ємним утворенням, які не можуть бути верифіковані через усереднюючий ефект.

Незважаючи на широкі можливості КТ у виявленні пухлин різних локалізацій, залишається низка невирішених проблем у диференційній діагностиці виявлених змін. Багато об'єктивних помилок при КТ можуть зумовлюватися саме труднощами диференційної діагностики при первинному й уточнюючому обстеженні. Різні за гістогенезом пухлини часто мають схожі рентгенологічні симптоми, а чіткі диференційні критерії відсутні. Найбільші проблеми в діагностиці з'являються при диференціації виявлених утворень на доброякісні та злоякісні, особливо невеликого розміру.

Отже, метод КТ, навіть маючи високу чутливість до градації тканинної щільності, добре структурне опрацювання зображення, не завжди допомагає встановити природу захворювання [23].

Один із цікавих напрямів діагностики останнього десятиліття — *позитронна емісійна томографія* (ПЕТ) й *однофотонна емісійна комп'ютерна томографія* (ОФЕКТ) із по-

зитронно-випромінюючими радіофармацевтиками. Однією з важливих переваг ПЕТ порівняно з іншими методами променевої діагностики є його здатність виявляти пухлину при зміні метаболізму природних біологічно активних речовин уже на ранніх стадіях її росту, до появи анатомічних змін. Однак цей метод має на порядок меншу роздільну здатність порівняно з традиційними морфологічними методиками [24]. На думку Б. І. Наркевича, ОФЕКТ поки що обмежено відповідає мінімально допустимим для клініки вимогам через нижчу ефективність реєстрації фотонів високої енергії, а також через меншу геометричну проникність високоенергетичних коліматорів порівняно з низькоенергетичними [25], тобто існує ще чимало невирішених питань фізико-технічного забезпечення.

Лауссоном для діагностики захворювань молочних залоз був уперше використаний метод *інфрачервоної термографії* (1956), в основі якого лежить реєстрація та перетворення інфрачервоного випромінювання організму на зображення розподілу температур по поверхні тіла — термограму. Дослідження останніх років у галузі термометрії (в модифікації радіотермометрії) встановили можливість останньої розрізняти проліферативну форму мастопатії та фіброаденоми від мастопатії та фіброаденоми без проліферації [26]. Але водночас самі автори вказують на низьку специфічність (57,69 %) радіотермометрії, що не дозволяє відрізнити РМЗ від проліферативних форм мастопатії та фіброаденоми [26].

Впровадження в медичну практику методу *магніторезонансної томографії* (1982) і використання його в клінічній практиці дозволило йому знайти своє місце в постановці точного діагнозу при різних захворюваннях. Перше повідомлення про застосування

МРТ у діагностиці захворювань молочної залози було пов'язане з післяопераційним контролем оперованої молочної залози й оцінкою стану силіконового імплантата. Підвищена чутливість і специфічність при цьому перевищували 90 % [27].

Ефективність використання МРТ у діагностиці раку молочної залози, за даними літератури, залежить від технічних факторів, засобів контрасту при МРТ, оптимальної техніки (найважливіша передумова), товщини досліджуваного шару (не більше 4 мм, найкраще — не більше 2 мм). Застосування МРТ із контрастуванням небажане у пацієнтів, молодших 35 років, оскільки при вираженій залозистій тканині іноді відбувається неспецифічне плямисте контрастування [27]. На думку деяких дослідників, МРТ не слід використовувати для диференціації захворювань молочної залози з мікрокальцинатами, при гострих запальних процесах молочної залози, секретуючій молочної залозі, під час гормональної терапії [27]. Сьогодні можливості методу МРТ у діагностиці захворювань молочної залози досліджують у двох напрямках: перший ґрунтується на високій роздільній здатності, другий — на динамічному відображенні МРТ [28].

Порівняння даних МРТ мамографії з контрастуванням і *сцинтимамографії* з використанням  $Tc-99m$  Tetrofosmin дозволило авторам дійти висновку [29], що обидва методи точно диференціюють доброякісні та злоякісні пальповні захворювання молочної залози, але сцинтимамографія точніша і, можливо, через меншу вартість стане альтернативою МРТ. Вітчизняні дослідники рекомендують використовувати сцинтимамографію як додатковий до мамографії та УЗД метод дослідження для отримання повнішої інформа-

ції про характер і розповсюдженість ракового процесу в молочної залозі [30].

Пухлинні клітини синтезують й секретують речовини різної природи (пухлинні маркери), що виявляються за допомогою *імуногістохімічних реакцій* (імуномаркери). Найбільш вивчені маркери можна згрупувати за показником, який вони визначають [31]: 1) проліферативна активність; 2) онтогенез; 3) метастатичний потенціал; 4) секреторна, в тому числі й гормональна, активність пухлини. Дану групу маркерів вважають морфологічними факторами прогнозу.

Встановлено, що зі зростанням проліферативної активності зростає частота віддалених метастазів: при проліферативній активності від 8 до 10 % вона становить 27 %, при проліферативній активності більше 24 % — 75 % [31].

Ген p53 регулює клітинний цикл, відновлення ДНК, програмує смерть клітини (апоптоз). Мутація в гені p53 супроводжується продукцією білка p53, який виявляється в 36–46 % РМЗ. Вміст мутаційного білка p53 поєднується з високим ступенем злоякісності, відсутністю гормональних рецепторів, високим вмістом C-erbB-2 і є поганим прогнозом [31].

HER-2/neu онкоген (або C-erbB-2) викликає інтерес, пов'язаний із вивченням значення гіперекспресії цього гена в тканині пухлини при РМЗ як прогностичного фактора, а також з можливістю використання анти-HER-2/neu антитіл для лікування хворих на РМЗ як у поєднанні з хімотерапією, так і самостійно. Гіперекспресія HER-2/neu онкогена свідчить також про чутливість пухлини до хімотерапії та малу чутливість до тамоксифену [1].

*Гормональні рецептори* як діагностичний фактор визначаються з 1970 р. При РМЗ

вміст рецепторів естрогену (РЕ) і рецепторів прогестерону (РП) в пухлинній тканині коливається від 22 до 70 % (у середньому 50 %) [31]. Думки дослідників про зв'язок кількості РЕ, величини пухлини і стану лімфатичних вузлів суперечливі: одні вважають, що зі збільшенням розміру пухлинного вузла і появою метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах вміст РЕ зменшується, інші не знаходять подібних кореляцій. Суперечливі думки про зв'язок РЕ зі ступенем диференціювання пухлини: одні дослідники демонструють пряму залежність між диференціюванням і вмістом РЕ; другі такого зв'язку не виявляють і вважають, що більше значення для діагностики має ступінь диференціювання пухлини, ніж вміст РЕ; треті більшого значення надають рецепторам прогестерону. Суперечливі думки й щодо прогностичної ролі РЕ. Одні автори пов'язують із вмістом РЕ добрий прогноз захворювання, інші вважають, що прогноз краще корелює зі ступенем злоякісності та вмістом рецепторів прогестерону [1; 31].

*Серологічні маркери.* Найбільшою прогностичною значущістю для хворих на РМЗ відрізняються такі онкомаркери, як СА 15-3, РЕА, ТРА, МСА, ТРС, Таг 12 [32; 33].

За результатами досліджень, що існують сьогодні, ці онкомаркери обмежено придатні для діагностики ранніх форм РМЗ через низьку діагностичну чутливість. Доцільно використовувати СА 15-3, РЕА, ТРА, МСА, ТРС для динамічного спостереження за хворими на РМЗ для доклінічного виявлення рецидивів і метастазів [1; 32; 33]. Використання панелі з 2–3 онкомаркерами для виявлення субклінічних рецидивів і метастазів РМЗ характеризується більшою чутливістю, ніж будь-який із них окремо. Так, при виявленні рецидивів у процесі

моніторингу хворих на РМЗ було відмічено, що чутливість СА 15-3 дорівнює 48 %, РЕА — 35 %, але при поєднанні обох маркерів чутливість становила 61 % [32; 33].

Отже, проаналізувавши переваги і недоліки різних методів діагностики і прогнозу РМЗ, ми дійшли висновку, що оптимальна схема обстеження жінок із різними захворюваннями молочних залоз поки не визначена. Якщо визнати гіпотезу, що метастазування РМЗ не починається до інвазивної фази, для прогнозу важливо, щоб діагноз був встановлений до ранньої інвазивної (не більше 1 см) або *in situ* фази. Тому актуальними є подальші дослідження ранньої та своєчасної діагностики раку молочної залози з використанням маммографічного скринінгу, під час якого необхідно використовувати не один, а кілька методів дослідження. Перспективними, на нашу думку, є подальші дослідження в галузі МРТ-мамографії; верифікації та лікування РМЗ на доклінічній стадії, єдиним проявом якого на маммограмах є скупчення мікрокальцинатів, з використанням методу АВВІ. Вважаємо перспективним продовження вивчення рецепторного статусу РМЗ для повнішої оцінки ролі стероїдних рецепторів у прогнозі загальної та безрецидивної виживаності хворих на РМЗ в комбінації з HER-2/neu онкогеном та іншими маркерами, а також залежно від виду лікування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Грубник В. В., Степула В. В., Соколов В. Н. Заболевания молочной железы. — Одесса: Астропринт, 1999. — 214 с.
2. Подходы к ДНК-тестированию онкологических заболеваний у работников радиационно-химического производства / М. Б. Фрейлин, И. А. Гончаров, Р. М. Таухов, А. Б. Карпов // Труды и материалы юбилейной научной конференции «Гигиенические, дозиметрические и медико-биологические аспекты отдаленных эффектов хронического облучения». — Озерск (Россия), 2003. — С. 172-173.
3. Левшин В. Ф. Некоторые итоги изучения этиологии рака молочной железы // Пятый симпозиум, посвященный 10-летию московского городского маммологического диспансера «Актуальные проблемы маммологии». — М., 2000. — С. 139-145.
4. Марк Клемонс, Пол Госс. Эстрогены и риск рака молочной железы // Междунар. мед. журнал. — 2001. — № 2. — С. 153-160.
5. Проспективное рандомизированное исследование (Санкт-Петербург/ВОЗ) значения самообследования в раннем выявлении рака молочной железы / В. Ф. Семглазов, В. М. Моисеенко, А. Г. Манихас и др. // Рос. онкол. журнал. — 2000. — № 2. — С. 4-9.
6. Thomas D. B., Gao D. L., Self S. G. et al. // J. nat. Cancer. Inst. — 1997. — Vol. 89. — P. 335-365.
7. Линденбрауен Л. Д., Бурдина Л. М., Пинхосевич Е. Г. Маммография: Учеб. атлас. — М.: Видар, 1997. — 128 с.
8. Денисов Л. Е., Коптяева И. В., Лактионов К. П. Диагностика и лечение ранних форм рака молочной железы // Рос. онкол. журнал. — 1996. — № 3. — С. 23-26.
9. Goodson W. H. Recent Survey off Pattern of Breast Cancer Detection in San-Francisco Bay Area. — 1998.
10. Імовірність діагностичних співвідношень при сучасній скринінговій маммографії: ризик раку грудної залози, ґрунтуючись на віку та інтерпретації результатів маммографії / Карля Керліковські, Дебораґ Грейді, Джон Барклей та ін. // Лікар. вісник. — 1999. — № 2 (143). — С. 14-24.
11. United Kingdom Trial of Early detection of Breast Cancer Group. Specificity of screening in United Kingdom Trial of Early Detection of Breast Cancer / BMG. — 1992. — Vol. 304. — P. 346-349.
12. Петер К. Гецие, Оле Ослен. Оправдана ли маммография для скрининга рака молочной железы? // Междунар. мед. журнал. — 2000. — № 3. — С. 221-227.
13. Трофимова Е. Ю. Ультразвуковая диагностика рака молочной железы // Рос. онкол. журнал. — 1997. — № 6. — С. 26-29.
14. Risk of malignansi in Solid Breast Nodules According to Their Sonographic Features / Paulinelli Regis Resende, Ruffo Freitas-Junior et al. // J. Ultrasound Med. — 2005. — Vol. 24, N 5. — P. 635-641.
15. Lee S. K., Lee T., Lee K. R. et al. // J. Klin. Ultrasound. — 1995. — Vol. 23, N 6. — P. 367-373.
16. Заболотская Н. В., Заболотский Б. С. Анализ результатов ультразвуковой маммографии в сочетании с эхоангиографией у больных с диффузной и узловой формами рака молочных желез // Променева диагностика, променева терапія. — 2001. — № 2. — С. 42-46.
17. Роль сонографии в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся микрокальцинатами / В. П. Харченко, Н. И. Рожкова, И. М. Фролов и др. // Рос. онкол. журнал. — 1997. — № 4. — С. 12-16.
18. Крахмалева Л. П. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы // Променева диагностика, променева терапія. — 2001. — № 1. — С. 7-11.
19. Ciatto S., Rosselli del Turco M., Catarzi S. et al. // Radiol. Med. — 1994. — Vol. 88, N 3. — P. 221-224.
20. Schoonjans Joelle Ivi., Brem Rachel F. Fourteen-Gauge Ultrasonographically Guided Large-Core Needle Biopsy of Breast Masses // J. Ultrasound Med. — 2001. — Vol. 24, N 9. — P. 967-972.
21. Американський коледж радіології (АКР). Критерії адекватності™. Обстеження при непальпованих утворках молочної залози / Carl D'Orsi, Ellen Mendelson, Lawrence Basset et al. // Променева диагностика, променева терапія. — 2002. — № 4. — С. 91-96.
22. Stereotactic Breast Biopsy of Clustered microcalcifications with a Directional, vacuum-assisted Device / Meyer Jack E., Smith Darrel et al. // Radiology. — 1997. — Vol. 204, N 2. — P. 575-577.
23. Одицова С. В., Крючкова О. В., Виноградова Н. Н. Диагностика первично-множественного рака молочной железы // Рос. онкол. журнал. — 2004. — № 1. — С. 33-37.
24. Хмелев А. В., Ширяев С. В. Позитронная эмиссионная томография: физические и клинические аспекты // Мед. радиология, мед. безопасность. — 2004. — № 5. — С. 52-81.
25. Маркевич Б. Я. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с позитронно-излучающими ра-

диофармпрепаратами: современное состояние и направление развития // Мед. радиология, мед. безопасность. — 2000. — № 6. — С. 56-63.

26. Пятый симпозиум, посвященный 10-летию московского городского маммологического диспансера «Актуальные проблемы маммологии» / А. М. Сдвижков, С. Г. Теснин, А. Ф. Карташева и др. — М., 2000. — С. 28-40.

27. Sylvia H. Heywang-Kobrunner, Ingrid Schreer. Bildgebende Mammadiagnostik. — N. Y.: Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1996. — P. 95.

28. Breast Disease: Dynamic Spiral MR imaging / Bruce L. Daniel, Yi-Fen Yen, Gary H. Glover et al. // Radiology. — 1998. — Vol. 209, N 2. — P. 499-509.

29. Benign versus Malignant Breast Disease: Comparison of Contrast-enhanced MR Imaging and Tc-99m Tetrofosmin Scintimammography / Helen M. Fenlon, Niall C. Phelan, Phyllis O'Sullivan, Sean Tierney et al. // Radiology. — 1997. — Vol. 205. — P. 214-220.

30. Сцинтиграфія грудних залоз у діагностиці злоякісних новоутворень / О. Г. Приходько, В. А. Ульянов, В. Г. Бурукін, В. Г. Губенко // УРЖ. — 2000. — № 4. — С. 351-354.

31. Волченко Н. Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы // Рос. онкол. журнал. — 2000. — № 3. — С. 49-53.

32. Сергеева Н. С., Маршутина Н. В. Избранные лекции по клинической онкологии / Под ред. В. И. Чисова, С. Л. Дарьяловой. — М., 2000. — № 3. — С. 10-12.

33. Маршутина Н. В., Сергеева Н. С. Серологические опухолевые маркеры в первичной диагностике и мониторинге больных раком молочной железы // Рос. онкол. журнал. — 2002. — № 4. — С. 45-48.

УДК 616.19-006.04-073.75-076-08

Е. В. Тарасовська

ПРОМЕНЕВІ ТА НЕПРОМЕНЕВІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ Й ПРОГНОЗУВАННІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Проаналізовано літературні дані щодо променевих і непроменевих методів діагностики раку молочної залози (РМЗ). Перспективними є подальші дослідження у сфері ранньої діагностики РМЗ із використанням кількох методів мамографічного скринінгу, МРТ-мамографії, подальшого вивчення і впровадження техніки АВВІ для верифікації та лікування РМЗ на доклінічній стадії, єдиним проявом якого є скупчення мікрокальцинатів; вивчення ролі стероїдних рецепторів і HER/2 нею онкогену в комбінації з іншими маркерами.

**Ключові слова:** рак молочної залози, променеві та непроменеві методи, прогноз.

UDC 616.19-006.04-073.75-076-08

Ye. V. Tarasovska

RADIAL AND NONRADIAL METHODS OF RESEARCH IN DIAGNOSIS AND PROGNOSTICATION OF BREAST CANCER

There analyzed literature on the radial and nonradial methods of diagnostics of the breast cancer. Further researches are perspective in the sphere of early diagnosis of breast cancer with the use of screening of mammography, by the use of a few methods of mammography screening; MRI-mammography, further study and introduction of technique of AVBI for verification and treatment of the breast cancer before clinical stage, the display of which is accumulation of microcalcifications; further study of role of steroid receptors and HER/2 neu oncogene in combination with other markers.

**Key words:** breast cancer, radial and unradial methods, prognosis.

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

## **ЧЕТВЕРТИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ КОНГРЕС ІЗ ПРОБЛЕМ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ЗАХВОРЮВАННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ**

З 27 до 30 січня 2006 р. в Одесі пройшов 4-й Європейський конгрес із питань підвищення якості життя пацієнтів, які страждають на деменцію, епілепсію, розсіяний склероз і периферійні невропатії. Ця група захворювань вирізняється тяжкістю перебігу, високою стійкістю до існуючих методів лікування, що потребує першочергової уваги до аналізу причин їх розвитку, дослідження патогенезу та розробки нових, більш ефективних підходів до вирішення питань діагностики та лікування.

У роботі конгресу взяли участь провідні вчені-неврологи, нейрохірурги, а також нейрофізіологи Греції (ректор Афіського університету проф. С. Балояніс — президент конгресу), Австрії (проф. Ф. Гестербранд — почесний президент конгресу), Німеччини (проф. Г. Глобел, Г. Іхль, С. Кановський), Швейцарії (проф. Е. Джакобіні), Швеції (проф. Л. Густафсон), Ізраїлю (проф. А. Корчин), Чехії (проф. П. Калвач), Франції (проф. Дж. Хау), Португалії (д-р П. Морейра), керівники найвідоміших клінічних закладів Європи — д-р Р. Блеса (Іспанія), д-р Н. Різутто (Італія), д-р М. Емре (Туреччина), а також спеціалісти з США (проф. Дж. Харді) і Канади (проф. В. Хачінський).

Найчисленнішою була делегація Греції (більше 170 учасників), які представляли Медичну школу Афіського університету. Почесними учасниками конгресу були Генеральний Консул Греції в Україні д-р Дімітріс Масчопулос, голова культурного центру Греції в Одесі д-р Сафроніс Парадісопулос, а також керівні працівники Міністерства культури Греції.

Головами конгресу було обрано ректора Афіського університету професора С. Ба-

лояніса та ректора Одеського державного медичного університету, академіка АМН України проф. В. М. Запорожана. Висока честь, як і вибір Одеси місцем проведення такого авторитетного наукового форуму, є результатом заслуг наших учених у вивченні питань теоретичної та практичної неврології, нейрохірургії та нейрофізіології. Вчені Одеського державного медичного університету очолювали секції конгресу, зробили низку цікавих наукових повідом-



Учасники Конгресу — у перерві між пленарними засіданнями  
Зліва направо — чл.-кор. АМН України проф. М. Л. Аряєв, пані М. Балояніс, проф. О. А. Шандра, пан С. Балояніс, проф. Л. С. Годлевський

лень. Так, зокрема, в роботі проф. О. А. Шандри було охарактеризовано нові механізми патогенезу експериментального хронічного епілептичного синдрому, периферійної невропатії діабетичного генезу; проф. А. С. Сон запропонував нові підходи до більш ефективної діагностики та лікування невралгії ульнарного нерва; чл.-кор. АМН України проф. В. Й. Кресюн доповів про особливості нейротропної активності нового класу препаратів, які містять германій; проф. Л. С. Годлевський навів результати нових методів математичного аналізу електроенцефалограм. Крім того, результати досліджень молодих учених нашого університету викладено у стендових доповідях, що дістали високу оцінку учасників зібрання.

У своїх доповідях учасники конгресу всебічно висвітлювали сучасний стан питань епідеміології, діагностики, лікування та профілактики найбільш тяжких захворювань нервової системи, якими є різні форми нейродегенеративних уражень мозку.

Так, зокрема, проф. С. Балояніс навів нові дані щодо ролі мітохондріальної ланки у патогенезі нейродегенеративних захворювань, отримані на основі морфометрії, довів доцільність застосування морфометричних індексів для більш точної діагностики низки захворювань мозку. Крім того, результати роботи вчених школи проф. С. Балояніса були подані в повідомленнях його учнів, які узагальнили морфометричні, біохімічні й імуногістохімічні результати досліджень.

Значний інтерес в усіх учасників конгресу викликали повідомлення, присвячені пріонним захворюванням, які спричинюються протеїнами певного типу. Так, у дослідженнях, результати яких навів Дж. Харді (США), йшлося про ідентифікацію генів двох типів, які кодують структуру пріонних

білків. Крім того, були визначені певні фактори ризику, які дозволяють вести мову про реалізацію рецесивних ознак захворювання — губчатого енцефаліту Крейтцфельда — Якобса — у носіїв цих рецесивних ознак. Причому було наведено вичерпні дані, починаючи з наукових праць Гайдушека — лауреата Нобелівської премії й першовідкривача пріонних захворювань. Учасників ознайомили з роботами, присвяченими дослідженню захворювання Куру на острові Нова Гвінея, вивченню ендемічних осередків пріонних захворювань у Греції — родини з ендемічними формами захворювань виявлені в Афінах і на острові Крит, а також у Великій Британії — родини, яка протягом кількох поколінь нараховувала більше 70 хворих на енцефаліт Крейтцфельда — Якобса.

Великий інтерес викликали доповіді щодо можливостей сучасної неврології та високо-ефективних методів досліджень нервової системи, зокрема, результати, викладені проф. П. Калвачем (Чехія). Було наведено узагальнення власного досвіду використання ЯМР-технологій у діагностиці захворювань мозку, визначено особливості проведення таких досліджень у пацієнтів, які страждають на деменцію. Автор виклав можливості застосування функціональної ЯМР, позитронної емісійної томографії (ПЕТ), зокрема двох її варіантів — із використанням міченої за вуглецем глюкози (якісна ПЕТ) і короткоіснуючих ізотопів (кількісний варіант ПЕТ). Обидві модифікації, на жаль, не поширені в Україні, тому ця доповідь була інноваційною та ознайомчою. Вона виявилася корисною для практикуючих лікарів — учасників конгресу. Також важливими були дані щодо додаткових можливостей підвищення ефективності ЯМР внаслідок її комбінуван-

ня з ангіографією, введенням солей гадолінію, а також досліджень динаміки відновлення кровотоку мозкової тканини після короткочасного перетискання магістральних сонних артерій.

На конгресі були наведені нові дані щодо механізмів розвитку та методів лікування хвороби Альцгеймера. Критично, за результатами численних спостережень було оцінено можливості сучасних методів діагностики, включаючи ЯМР, ПЕТ, СПЕКТ тощо, охарактеризовано ефекти самостійного та комбінованого застосування сучасних нейротропних препаратів. Однак було визнано, що практичний аспект підвищення ефективності лікування ще значно відстає від науково-теоретичних розробок із цієї проблеми. Це викликає занепокоєння ще й у зв'язку з тенденцією до постаріння населення Євросоюзу, що збільшує актуальність проблеми. Тому розробки, що мають на меті підвищення якості життя пацієнтів похилого віку, які страждають на ураження нервової системи, матимуть першочергову грантову підтримку з боку країн — членів Євросоюзу.

У зв'язку з вказаною проблемою слід зазначити, що на конгресі відбулося також обговорення новітніх підходів — розробок останнього часу — до лікування захворювань пріонної природи та хвороби Альцгеймера. Зокрема, велику зацікавленість викликало застосування імунізації пріонними та бета-амілоїдними протеїнами з метою лікування відповідних станів. Ефективність цього напрямку досліджень була оцінена в багатьох доповідях і сьогодні визнається досить перспективним напрямком, що, безперечно, принесе результати в найближчому майбутньому. Хоча нині цей метод ще не можливий для практичного використання, але за умов розробки техно-

логій імунізації, підвищення антигенних властивостей пріонів можна очікувати якісних зрушень у лікуванні цих тяжких уражень нервової системи.

Як пріоритетні науково-технічні досягнення, які є результатом роботи вчених Одеського державного медичного університету, було визнано застосування стовбурових клітин для коригування хвороби Альцгеймера, а також деменції. Про це йшлося в доповіді д-ра Р. Блеса (Іспанія, Барселона). Автор відзначив ефективність цього напрямку досліджень, необхідність поглиблених науково-теоретичних розробок і окреслив деякі етичні та деонтологічні проблеми, які сьогодні існують із приводу проведення відповідних досліджень, зокрема в Іспанії. Останнє, а саме розробка питань біоетики, — також є пріоритетним напрямком роботи науковців нашого навчального закладу, а ректор університету акад. В. М. Запорожан є визнаним лідером у цьому напрямку. Він приділяє неабияку увагу розвитку науково-теоретичних і філософських основ біоетики, лікарської

деонтології, що сьогодні дозволяє нашим лікарям і вченим порозумітися з колегами провідних країн Європи та світу.

У цілому можна впевнено говорити про високий науковий рівень доповідей, заслуханих під час конгресу, їх практичну націленість і широкий перелік захворювань мозку, які були охарактеризовані протягом наукових дискусій.

Заключні слова керівників конгресу засвідчили безперечно високий науковий рівень наукових повідомлень учасників, їх практичну налаштованість і широкий спектр захворювань мозку, який у ході конгресу дістав вичерпну характеристику. Це, як наголосив президент конгресу проф. С. Балояніс, стало наслідком значного обсягу роботи, попередньо виконаної оргкомітетом форуму, від нашого університету очолюваного чл.-кор. АМН України, проф. М. Л. Аряєвим.

Приємним було повідомлення про результати визначення кращих наукових робіт. Так, комісією конгресу у складі проф. П. Калвача (Чехія), Е. Джакобіні (Швейцарія),

Дж. Харді (США) і А. Корчина (Ізраїль) серед трьох наукових повідомлень кращою визнана робота Є. В. Коболева, Раза Хагоєля, О. М. Нєнової, Г. М. Вострова і Л. С. Годлевського «Нейрофізіологічні принципи діяльності мозку як основа аналізу електроенцефалограм». У цьому доробку наведено результати багаторічних досліджень у галузі математичного аналізу ЕЕГ, які проводилися на кафедрі біофізики, інформатики та медичної апаратури нашого університету разом із Одеським національним політехнічним університетом (проф. Г. М. Востров, доц. Є. В. Малахов).

Сподіваємося, що на наступному конгресі — вже п'ятому черговому європейському науковому форумі, який заплановано провести в Італії, — наші вчені також наведуть гідні результати власних досліджень, а їхня праця сприятиме зміцненню міжнародних зв'язків нашого університету.

ОРГКОМІТЕТ КОНГРЕСУ



## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Досягнення біології та медицини»

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біологічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілком віто покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання цілей статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література;

м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і 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 кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський державний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, 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**

